

Neurodegenerative Diseases



Neurodegenerative Krankheitsbilder

EINFÜHRUNG

Wir werden in diesem Skript eine Menge an Daten bekommen, um unsere „Skills“ entwickeln zu können, damit wir z.B. einen Patienten mit einem neurodegenerativen Krankheitsbild therapieren können. PD, MS, M. Alzheimer oder ALS Patienten werden dadurch möglicherweise heilbar.

Vor 2 Jahren dachten wir unser Hypothalamus sei unheilbar, aber heutzutage wissen wir, dass es **Tanycyten** im Hypothalamus gibt, welche sicher auf 100 andere unterschiedliche „Hypothalami“ im Körper Wirkung ausüben.

Auch z.B. auf die Substantia Nigra, welche mit dem Striatum verbunden ist. Wenn aber diese Substantia bei Patienten z.B. mit einer Parkinson Krankheit nicht reparierbar wäre, hätten wir dann Mensch werden können?

Eine niedriggradige Entzündung ist keine unbewusste Entscheidung; es ist eine Entscheidung, welche durch den „Governor (Steuer Mensch) unserer Gesundheit“ durchgeführt wird.

Hinter diesen neurodegenerativen Krankheitsbildern (NDK) steckt natürlich ein Film, eine Autobiographie. Eine der ersten Fragen, die bei der Präsentation von einem Symptom gestellt werden muss, ist: „Welche **Immun-Komponenten** sind beteiligt?“ Natürlich ist jeweils ein bestimmter Risikofaktor (RF) der Anfang eines Symptoms, weil dieser RF verantwortlich für die Aktivierung von Immun-Komponenten ist. Bei einem NDK ist vorher immer eine Neuro-Entzündung, vom Hypothalamus ausgehend, anwesend, welche durch bestimmte Risikofaktoren ausgelöst/getriggert worden sind.

Die primäre Ursache bei einer LGI ist eine **Endotoxämie**. Diese Endotoxämie öffnet Barrieren, wodurch zwischen 15.000 und 38.000 möglichst unterschiedliche Spezies, wie Symbionten oder Pathogene (in allen Barrieren vorhanden), durch diese Öffnungen unserer Blutbahn in das Körperinnere treten können.

Endotoxämie bedeutet auch, dass unsere Stressachsen, wie der Sympathikus, die HPA-Achse oder das RAAS-System chronisch aktiv gewesen sind.

Um unsere RF strukturieren zu können, haben wir das **META-Model; TEXT-KONTEXT**, ein Konflikt zwischen dem Text und dem Kontext, in unserer Anamnese entwickelt.

Andere RF sind z.B.: Rauchen, Schwermetalle, zu viel Sitzen, etc.

Eine Persönlichkeit wählt eine Krankheit, die Umgebung produziert den Konflikt. Unsere Persönlichkeit ist aufgebaut durch unsere Genetik und Epigenetik, welche durch unsere Evolution, Schwangerschaft und die ersten 10 Lebensjahre gegründet wurden. Es resultiert in einem universellen Film.

Die genannte LGI, die Hypothalamus Entzündung, ist vorhersehbar und ist absolut keine Fehlreaktion, denn wenn 95% der modernen Menschen mit einer LGI reagieren, dann muss das mit etwas positivem verbunden sein: es hat einen Vorteil.

Vorteile einer LGI

Wir als moderner Mensch kämpfen täglich gegen tausende von Pathogenen und wenn wir gegen alle gleichzeitig kämpfen müssten, dann würde das eine Immunreaktion von mindestens 90° Fieber zur Folge haben. Dies würde niemand überleben.

Verschiedene Pathogene können unseren Körper «unsichtbar» infiltrieren (z. B. mittels “Trojanischer Pferde”), andere Pathogene befinden sich in unseren Barrieren in einem sogenannten «dormant-state» (schlafend, mit stillgelegtem Stoffwechsel), um in unseren Barrieren reichen Organen überleben zu können.

Ein Beispiel zur Verdeutlichung:

Es gibt 2 Gruppen von Hamstern welche in 2 verschiedenen Situationen untergebracht werden:

- Eine Gruppe mit 16 Stunden Sonne und 8 Stunden Nacht (die “Tagesgruppe”).
- Eine Gruppe mit 16 Stunden Nacht und 8 Stunden Sonne (die “Nachtgruppe”).



Beide Gruppen werden **LPS** (Lipopolysaccharide: sind relativ thermostabile Verbindungen aus fettähnlichen und Zucker-Bestandteilen. Sie sind in der äußeren Membran gramnegativer Bakterien enthalten. Sie wirken als Antigene und dienen der serologischen Charakterisierung und Identifizierung der Bakterien) injiziert, welche nun eine Infektion auslösen werden.

Nun ist die Frage, welche der beiden Gruppen mit Fieber reagiert, einer starken Immunreaktion und welche Gruppe mit einer sehr weichen Immunreaktion reagiert.

Die “Tagesgruppe” reagierte mit einer sehr heftigen Immunreaktion mit sehr hohem Fieber. Innerhalb Stunden wurden Antikörper gebildet. Leider starben 30% von diesen Hamstern innerhalb eines Tages.

Die “Nacht Gruppe” reagierte überhaupt nicht mit Fieber und die Antikörper gegen LPS, welche innerhalb Stunden produziert worden sind, brauchten mehr als 10 Tage. Von diesen Hamstern starben nur 12%.

Diese unterschiedlichen Reaktionen werden u. a. durch unseren “Governor/ Ambassador of health” bestimmt.

Wir verbinden jetzt unseren Gouverneur mit dem «**Quorum-Sensing System**» (QSS), einem zweiten Konzept von grosser Bedeutung in unserer Wissenschaft. Pathogene «verstecken» sich in unserem Darm, Lungen, Mund, Haut, Nieren etc.

Pathogene, eine Bakterie, Virus, Pilz oder ein Parasit werden uns nie individuell angreifen. Wenn die Menge pathogener Bakterien in einem bestimmten Teil in unserem Körper von der Anzahl her nicht ausreicht, dann können diese Bakterien nichts Positives, aber auch nichts Negatives verursachen.

Dies nennt man «Quorum Sensing».

Quorum stammt von Quote (Anzahl).

In unserem Darm, Mund, Lungen etc. gibt es sehr viele Pathogenen welche aber glücklicherweise von der Menge pro Spezies, nicht ausreichend sind, um das QSS-Limit zu erreichen. Jetzt sind die Bakterien, Viren, Parasiten etc. nicht aktiv und suchen weiter nach einem «dormant-State».

Von den 15.000 – 38.000 Spezies, Symbionten, Commensal und Pathogenen erreichen viele davon dieses QSS nicht und bleiben «dormant». Sie gelangen nun «dormant», unsichtbar, in unsere Blutbahn und infiltrieren dann unsere Erythrozyten und Adipozyten und fangen mittels Migration an ohne, dass unser Immunsystem dies wahrnimmt.

Die „schlafenden Pathogene“ migrieren anschließend in unsere immuntoleranten Organe, wie etwa unser Gehirn oder die Schilddrüse.

Wenn Pathogene aber eine bestimmte Menge erreichen, werden sie vom Immunsystem wahrgenommen und signalisiert. Leider haben wir dann schon eine Menge von dem «Elend» im Körper. Wenn dies zu einer heftigen Reaktion mit «60° Fieber» führen würde, dann würde dies in einem multiplen Organversagen von ungeheurem Ausmass enden. Dadurch, dass die Pathogene **nicht** das QSS erreichen, entscheidet unser «Governor of health» sich für eine starke Immunreaktion, statt mit einer niedrigen Immunreaktion (Low Grade Inflammation - LGI) zu reagieren.

Diese Entscheidung hat zwei Vorteile:

1. Das Immunsystem macht unseren Körper nicht direkt, akut kaputt
2. Die Pathogene werden in einen «Hold» Stand gebracht. Sie können nicht proliferieren, aber auch nicht sterben. Dies führt zu einer Art Gleichgewicht.

Diese LGI - Situation hat leider doch eine Konsequenz: Sie wird zu **einer chronischen Krankheit**.

Es geht in diesen Tagen genau darum:

- **die Kombination des QSS und der Einfluss all dieser Pathogene (sehr wichtig bei diesen neurodegenerativen Krankheitsbildern).**
- **Die Art und Weise, auf die der Gouverneur und unsere Gesundheit funktionieren**

Jedes Bakterium produziert seine eigene Botschafter-Substanz; eine **Quorum Sensing Substance**. Sie kommunizieren dadurch miteinander. Wenn es dann in einem Moment genügend Quorum Sensing Molecules gibt, dann wird entschieden, erst dann zu infizieren.

Wenn die Menge an Salmonella Bakterien ausreichen, um das QSL zu übersteigen, kommt es erst dann zu einer Infektion. Salmonella verursacht z. B. Cholera Toxinen - aber erst dann, wenn ausreichend Salmonellen vorhanden sind.

Zurück zu unseren Hamstern:

Die Entscheidung, innerhalb einiger Stunden oder einiger Tage zu heilen und einige Hamster sterben zu lassen, hat sicher auch mit der Länge der Tage zu tun.

Evolutionär bedeuten 16 Stunden Tageslicht, dass im Vergleich zu den Wintertagen mehr Energie vorhanden ist.

Wenn unsere Tage kürzer werden, entscheidet unser «Governor of health», wann eine Immunreaktion notwendig ist. Diese sollte dann weniger stark sein, da es sonst zu teuer wird. Eine Grippe im Winter dauert viel länger (eine Woche), als im Sommer (2 Tage). Im Sommer sind wir fast nicht krank.

Es sind bewusste Entscheidungen. Der «**health Governor**» wird bei uns Menschen deutlich durch unsere **Gedanken** und **Emotionen** beeinflusst.

Hausärzte wurden gebeten, alle Patienten genau 20 Minuten vor der eigentlichen Konsultation im Wartezimmer warten zu lassen, um festzustellen, ob sich innerhalb dieser Zeit die Symptomatik der Patienten ändern würde.

Ergebnis war, dass **33%** dieser Patienten nach 20 Minuten symptomlos waren. Die Kopfschmerzen oder z.B. Bauchkrämpfe waren wie verschwunden. Eltern kennen dieses Symptom sicher, wenn Kinder plötzlich keine Beschwerden mehr haben, wenn sie endlich im Spital angekommen sind.

Dieses Verschwinden hat mit dem "Governor unserer Gesundheit" und Optimismus zu tun. Optimismus kann wirklich heilen.

Dieser "Governor of health" befindet sich in unserem Gehirn und kommuniziert mit dem metabolen System. Es geht wirklich um ein Vorteil/ Nachteil Ratio. Was kostet eine Entscheidung, was bringt eine Entscheidung.

Unser "Emotional Brain" entscheidet, ob wir uns bewegen, ob wir eine kognitive Entscheidung treffen, aber auch, ob eine immunologische Entscheidung getroffen werden muss. Es handelt sich um die Entscheidungsfähigkeit auf unbewusster oder bewusster Ebene.

Ein Beispiel: eine Frau ist 92 kg schwer und egal was sie macht, das Gewicht kehrt immer wieder zurück. Mit 16 Jahren wog sie 52 kg und hat damals entschieden, dass der ewig andauernde Kampf zwischen beiden Eltern sie nicht mehr beschädigen dürfe. Sie hat sich dagegen mittels eines niedrigen "Sinnes-Gefühls" geschützt. Die Stressachsen Aktivierung hat sich während ihrer Stresssituationen verringert. Durch diese verringerte HPA-Achse und der Sympathikus-Achsen Aktivierung bekommt unser **Gehirn** einen Energiemangel.

Neurodegeneration wird hauptsächlich durch einen Mangel an Energie in den Gehirn-Teilen die z. B. für Parkinson verantwortlich sind, verursacht.

Die Strategie, die das Gehirn benutzt um im Falle von psycho-emotionalem-Stress Energie in das Gehirn zu "ziehen", ist, dass Energie mittels **Wasser, Sauerstoff, Natrium** und **Glukose** in Kombination mit einem gleichzeitigen "Insulin-Block" nach oben geht. Energie wird dadurch förmlich ins Gehirn "gesogen".

Das egoistische Signal des Gehirns; der aktivierte Sympathikus, HPA-Achse, RAAS-System und eine gleichzeitige Hypoinsulinämie. Die Hormone und Neurotransmitter blockieren die Freisetzung von Insulin.

Akuter Stress bei Menschen, welche so wie oben beschrieben reagieren, führt zu Verlust von Körpergewicht, es gibt Abbau.

Eine Stressreaktion führt zu einer Reaktion von Sympathikus und HPA-Achse - nichts neues.

Die Leber sollte mit Gluconeogenese, induziert durch Cortisol, das Noradrenalin, das Adrenalin und das Glukagon unterstützen. Aber es sollte nicht zu viel Insulin anwesend sein, denn wenn mehr Energie anwesend ist als notwendig, dann verschwindet diese Energie in die Fettzellen und das wollen wir nicht.

Bei dieser 92 kg schweren Frau haben die Sympathikus und HPA-Achse viel stärker auf die Tatsache reagiert, dass sich ihre Eltern konstant gestritten haben. Diese Hyper-Reaktionen beider Achsen haben sicher Verletzungen hinterlassen. Mit 16 Jahren konnte sie essen was sie wollte, ohne ein Gramm an Gewicht zuzunehmen.

Ab 16 Jahren hat sie sich dafür entschieden, dass der psycho-emotionale Stress kaum noch Einfluss hinterlassen durfte. Sie hat ihre Stress-Achsen dadurch gehemmt. Diese verminderte Empfindlichkeit der Stress-Achsen bedeutet, dass die Gluconeogenese niedriger geworden ist und das Gehirn folglich einen Energiemangel bekommen hat.

Auch findet jetzt **kein** "Insulin-Block" statt, wodurch das Insulin steigt und die Energie sich in das Fett einlagert. Sie bekam eine ständige Notwendigkeit, "zu fressen". Die Stress-Achsen waren nicht mehr in der Lage, dem Gehirn zu helfen, Energie hinein zu ziehen.

Schlussendlich wollte sie dann nicht, dass ihre Stressachse wieder besser funktionieren sollte, ohne wiederholte Verletzung aus dem Streit mit ihren Eltern. Sie wollte lieber auf 92 kg bleiben. Sie wollte nicht einmal daran denken, dass das wieder erneut stattfinden würde. Nach 9 Monaten meldete sie sich wieder mit der Mitteilung, dass sie jetzt bereit wäre; sie war aus dem Elternhaus gezügelt und wohne nun allein.

Die Lösung war z.B. mit körperlichem Belastungstraining einfach zu finden. Nun hat ihre "Steuerfrau", ihr "Governor" entschieden, dass sie jetzt wieder eine normale Empfindlichkeit gegenüber Stress haben konnte.. Sie besucht ihre Eltern jetzt nur noch einmal pro Monat.

Eine von Anfang an eingesetzte "**Solution-Focussed-Therapy**" hätte hier **nicht** signifikant, qua "Governor" Entscheidung, helfen können.

Wir haben lieber eine übergewichtige Person, die kaum noch auf psycho-emotionalen Stress reagiert, als eine schlanke über die Massen gestresste Person, wenn beide ein Herzinfarkt bekommen würden.

Die Prognose von chronischen Krankheitsbildern bei diesen Übergewichtigen ist oftmals besser, da Cortisol für die Speicherung von viszeralem Fett verantwortlich ist. Insulin ist verantwortlich für die Speicherung von subkutanem Fett (bei eher schlanken Personen).

Wir werden sehen, welchen Einfluss es hat, wenn unsere Stress-Achsen zu schnell, zu stark oder zu schwach in Verbindung mit Neuro-Degeneration reagieren.

Unser "Governor of health" reagiert auf alles, sogar auf die politische Situation in deinem Land. Die "Anxiety-Syndromes" in den USA sind durchschnittlich um 38 % in 6 Monaten gestiegen. Drei Bevölkerungsgruppen leiden am meisten: die Hispano-Amerikaner (die lateinamerikanischen Menschen), die schwarze Bevölkerung und die universitär ausgebildeten Menschen. Jeder Diktator braucht dumme Menschen statt schlaun Leaders. Sicherheit und Schutz gehen verloren.

'I love the poorly educated'



Der "Governor of health" reagiert aber auch auf unseren Sauerstoff. Die VO₂-max. ist mit Sicherheit und mit der Entscheidungsfähigkeit unseres Immunsystems verbunden. Sowohl unser Herz als auch unsere Lungen haben einen enormen Einfluss auf den "Governor of health". Ein krankes Herz kann keine 40° Fieber überleben. Zum Glück entscheidet unser "Governor", dass das ungesunde Herz keine heftige Immunreaktion zulassen kann und entscheidet sich für eine LGI.

Auch unsere Leber hat einen Einfluss, aber den grössten Einfluss auf diesen "Governor" hat unsere Darmflora. Kürzlich wurde entdeckt, dass unsere Darmflora unseren innerlichen "Governor of health" mittels unserer "**Free Fatty Acid Receptors**" (**FFAR**) informiert. Es gibt wirklich **Fettsäure Rezeptoren**. Die meisten Fettsäuren, welche mit unserem Gehirn kommunizieren werden durch Bakterien produziert.

Werden Menschen auf niedrig sozial ökonomischer Ebene krank und bekommen Fieber, dann hält dieses Fieber zwar länger an, steigt aber nicht höher als 38°. Es steigt einfach nicht so hoch wie bei Menschen aus höherer ökonomischer Ebene.

Auf den Intensivstationen im Spital sind die Menschen mit einer entwickelten Sepsis meistens alle gut situiert. Michael Schumacher konnte es sich "leisten", nach seiner relativ kleinen Hirnverletzung eine sehr starke Immunreaktion durchzuführen. Seine Immunreaktion war riesig. Hierfür war "Zustimmung" notwendig.

Natürlich gibt es auch Sauerstoff-, CO₂-, und noch viele anderen Rezeptoren. Es gibt eine konstante Messung von "darf ich oder darf ich nicht". Es geht wirklich um Zustimmung.

Einsame Menschen erhalten weniger Zustimmung und wenn diese Menschen dann eine Krankheit bekommen, wird daraus eine langfristige chronische Krankheit. Sie sterben nicht, aber es wird auch nicht gelöst.

Leptin ist das wichtigste metabolische Hormon auf Ebene von "Zustimmung geben" oder "es nicht zulassen". Leptin meldet dem Gehirn, dass es für **längere** Zeit genügend Energie gibt, denn es betrifft hier Fett. Ist unser Hypothalamus entzündet, dann entwickelt sich eine **Leptinresistenz** und dadurch kommt es nicht zu einer Zustimmung. Das zweitwichtigste Hormon ist natürlich dann das **Insulin**. Insulin gibt Zustimmung für eine **kurzfristige** Entscheidung. Bei einer Hypothalamus-Entzündung werden wir weniger empfindlich gegenüber Insulin und damit auch für kurzfristige Entscheidungen.

Bekommen wir eine Bestätigung, dann ist das wichtigste "exekutive/ ausführende" Hormon **Thyroxin (T3)**. **T3** gibt Zustimmung zu allen ausführenden Neurotransmittern und Hormonen.

Es gibt aber viele Menschen mit Schilddrüsenproblemen oder haben sie vielleicht Entscheidungsprobleme?

Normalerweise funktionieren diese 3 Systeme, **Leptin**, **Insulin**, **Thyroxin** synergistisch, aber in bestimmten Situationen wird eines von diesen Systemen dominant und führt dann möglicherweise zu einer bestimmten Gruppe von Krankheitsbildern.



Drei Systeme, von denen jedes in der Lage ist, die Physiologie zu dominieren

Normalerweise synergistisch

In der Pathologie egoistisch und schädlich

Wie kann man feststellen, welches System dominiert?

Das N in PNI gibt Aufschluss

Wir sollten nach diesem Follow-up in der Lage sein, dass wenn ein Patient eine chronische Krankheit hat, wir mit unseren Werkzeugen bestimmen können, ob es ein "selfish" Brain-, Immunsystem- oder ein selfish metabol System disease ist.

Wir sollten differenzieren können, wenn jemand z. B. an einer Depression, kardiovaskulären Krankheit oder an chronischen Schmerzen leidet, es ein:

1. **metaboles** Problem ist und mit einer metabolen Lösung gelöst werden kann z. B. mittels "intermittent fasting", etc. oder es ein
2. **psychogenes** Problem ist, das mit einer "short solution focussed brief therapy" gelöst werden kann, oder es ein
3. **immunologisches** Problem ist, verursacht durch eine Infektion und mittels z.B. Antibiotikum oder durch Einsetzen von Lactoferrin, gelöst werden kann.

Wir sollten verstehen, welche Signale dem Gehirn, dem metabolen System und dem Immunsystem nützen, um dominieren zu können.

Das Gehirn und sein egoistisches Signal:

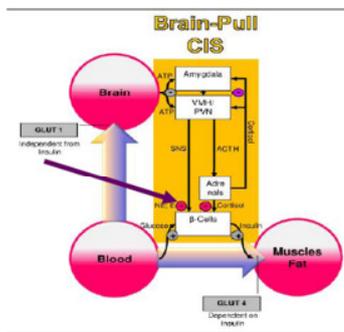
- Hohe Reaktivität des Sympathikus und der HPA-Achse
- Blockade der Langerhansschen- β -Zellen und damit ein Insulin-Block

Unser Gehirn ist fast in jeder Situation egoistisch.

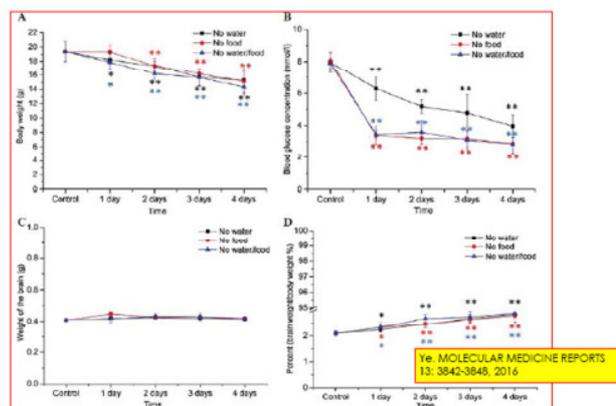
Wir haben folgende drei Gruppen, die 4 Tage lang kein Wasser und keine Nahrung erhalten haben. Aufgrund der Tatsache, dass sich keine Menschen als Probanden gemeldet haben, wurde dieser Versuch an Tieren durchgeführt.

Wir sehen, dass in allen 3 Situationen das Gewicht stetig abnimmt, sogar bei 4 Tagen Wasserentzug das Gewicht um die Hälfte sinkt. Mit Wasser zu fasten hat damit Einfluss auf unseren Energiehaushalt. Keine Nahrung und kein Wasser/ keine Nahrung erzielten die gleiche Reaktion. Unser Gehirn hat in keiner Situation an Gewicht verloren, hat aber relativ sogar ein wenig zugenommen. Es war wirklich egoistisch. Es "zieht" nicht nur Glukose an, sondern auch Mineralien und Wasser; das Gehirn ist deutlich dominant.

Das egoistische Gehirn – Blockierung der B-Inseldellen des Pankreas und Hypoinsulinämie



Peters Frontiers in Neuro-energetics 2012



Manchmal ist das "Ziehen" nicht ausreichend und wir sehen, dass "cognitive needed people" (Menschen mit Intelligenz Entwicklungs-Notwendigkeit, es sind, die denken, dass sie intelligent sein sollten) signifikant weniger "average daily physical activity" zeigen. Diese Menschen bewegen sich einfach weniger.

Der Bedarf an mehr Denk-Kapazität ist assoziiert mit signifikant weniger Körperbewegung.

"Pushing = 100 % – und führt zu Übergewicht. Gut oder schlecht? Von stark zu schlau".

Menschen mit einer niedrigen Intelligenz, bewegen sich signifikant weniger. Das dominante Gehirn bestimmt einen "sedentary lifestyle". Wenn wir aber intelligenter sein möchten, dann brauchen wir dafür **ENERGIE**.

Das bedeutet jedoch noch nicht die Entwicklung einer Krankheit, denn die Menschen, die auf der Suche nach mehr kognitiver Entwicklung sind, bewegen sich noch immer ausreichend.

An einem "sedentary lifestyle" ist nichts menschlich und absolut nichts physiologisch.

Hochspringer sind deutlich intelligenter und leben länger als Sprinter. Die Muskelmasse von Hochspringern ist viel geringer, als die von Sprintern. Marathonläufer sind signifikant weniger intelligent als Schachspieler oder Weitspringer. Es ist ein Nehmen und Geben und ist mit energetischen Konflikten verbunden. **It's all about Energy.**

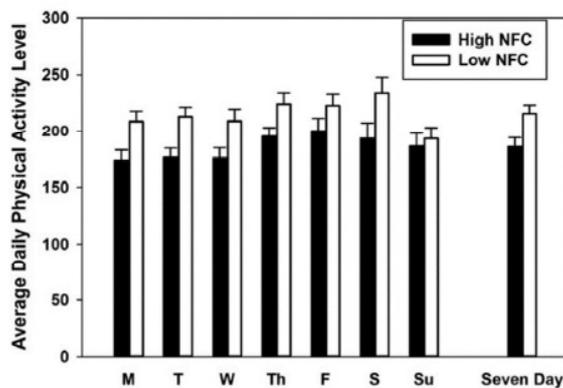
Rundliche, fettleibige Menschen mit Niereninsuffizienz, Hirnblutung, Hirninfarkt, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Sepsis oder Typ-2-Diabetes haben eine höhere Überlebensrate, als schlanke Menschen mit einem Speckring um die Hüfte.

Viszerales Fett ist wesentlich gefährlicher als «überall» Fett zu haben.

Langfristiger psycho-emotionaler Stress würde ständig zu enormen Stress Responses führen, was ein "non-habituated" genannt wird. Eine **nicht** adaptierte Persönlichkeit.

Die Stressreaktion bei psycho-emotional adaptierten Persönlichkeiten nimmt kontinuierlich ab. Das bedeutet aber, dass das Gehirn weniger "ziehen" kann, was zu einem Menschen mit "Fett überall" führt. Nicht zu einem Menschen mit "schlankem" Bauch. Wer kennt diese Männer nicht? Es sind die «**Non-Habituateds**».

Es sind die Menschen, die einen nicht vorhersehbaren Herzinfarkt bekommen. Sie waren "anscheinend" immer gesund, arbeiten als Manager in einem grossen Konzern und bekommen mit 45 Jahren ein Herzinfarkt, oft mit tödlicher Folge. Der Cortisol Spiegel regt die zentrale Temperatur an, gefolgt von einer Entzündung und Mortalität.



Es ist an der Zeit, oberflächlichen Daten kritisch zu hinterfragen



Rundliche fettleibige Menschen mit Niereninsuffizienz, Hirnblutung, Hirninfarkt, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Sepsis oder Typ-2-Diabetes haben eine höhere Überlebensrate als schlanke Menschen mit einem Speckring um die Hüfte

(Garrouste-Orgeas et al., 2004; Buettner et al., 2007; Hallin et al., 2007; Fitzgibbons et al., 2009; Kimet al., 2011; Vemmos et al., 2011; Carnethon et al., 2012).

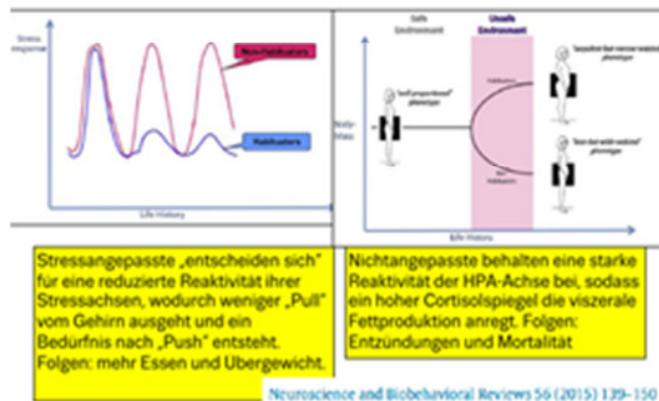
Average daily physical activity level for high-NFC individuals and low-NFC individuals as measured in 30-second epochs and based on .05 g-force sensitivity. These data include the average daily physical activity level for each group across the 1-week period. Error bars indicate the standard error of the mean. Journal of Health Psychology 2016, Vol. 21(8) 1750–1757

Abstract

Physical activity level is an important contributor to overall human health and obesity. Research has shown that humans possess a number of traits that influence their physical activity level including social cognition. We examined whether the trait of “need for cognition” was associated with daily physical activity levels. We recruited individuals who were high or low in need for cognition and measured their physical activity level in 30-second epochs over a 1-week period. The overall findings showed that low-need-for-cognition individuals were more physically active, but this difference was most pronounced during the 5-day work week and lessened during the weekend.

Wenn “Habituated”, einen Herzinfarkt bekommen, wussten diese oft schon vorher, dass ihr Herz krank war. Sie bekommen erst eine oder mehrere Angina Pectoris Attacken. Erst danach bekommen sie einen, eventuell fatalen, Herzinfarkt.

Pushen ist eine Folge von Stresshabituation



Unsere Probandin Margot ist 120 kg schwer mit ausgeprägter Fetteinlagerung in den Extremitäten und unauffälligem Blutbild. Die Triglyceride und das Cholesterin befinden sich bei ihr NICHT IM Blut aber in ihrem Fettgewebe.

Fallbeispiel – vom “Pull” zum schützenden “Push”

Eine 50-jährige Frau ist adipös (BMI = 33,9).
Seit ihrem 16. Lebensjahr kämpft sie gegen ihr Übergewicht (damals 60 Kilo bei 162 cm).
In der Familie wird viel gestritten.
Sie schafft es einfach nicht, abzunehmen.
Nüchtern Glucose: 4,4 mmol/ 92mg.
Insulin: 7,2 mIU
B-Zellen-Aktivität: 85%
Insulinempfindlichkeit: 104%

Anscheinend ist bei ihr alles im Normbereich, aber die Beta-Zell-Aktivität von 85 % ist bei dieser Insulin Empfindlichkeit eher ein wenig niedrig. Dieser Wert sollte eigentlich idealerweise ein wenig höher als 100 % sein. Auch der Insulinspiegel ist eigentlich für diesen Glukosespiegel ein wenig zu niedrig.

Dieses Bild zeigt, dass das Gehirn verantwortlich ist für einen sogenannten, eher schwachen **“Insuline-Block”**.

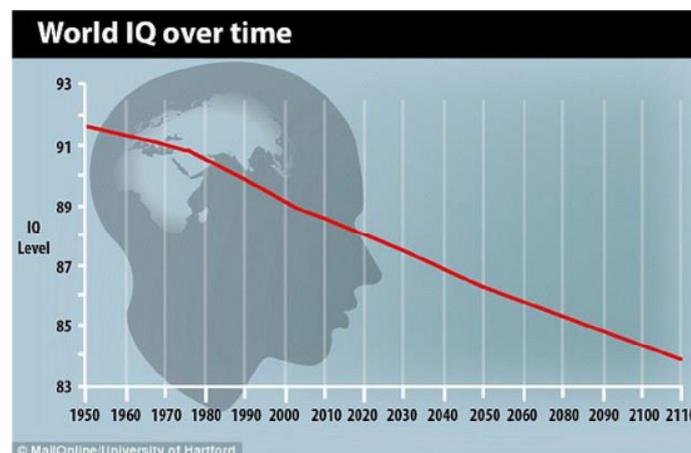
Diese Frau hat sich adaptiert, “habituated”, angepasst an ihre psycho-emotionale Stresssituation. Sie hat alles getan, um nicht psycho-emotional verletzbar zu sein.

Diese Patientin sollte als Therapie nicht meditieren und damit noch ruhiger werden. Sie sollte eigentlich eine Woche in die Pyrenäen und von Wölfen gejagt werden. Sie braucht körperlichen Stress, um ihre Stressachse wieder zu aktivieren.

Die Abnahme unserer “Gehirndominanz” in unserer Gesellschaft, ist schon seit 1950 existent.

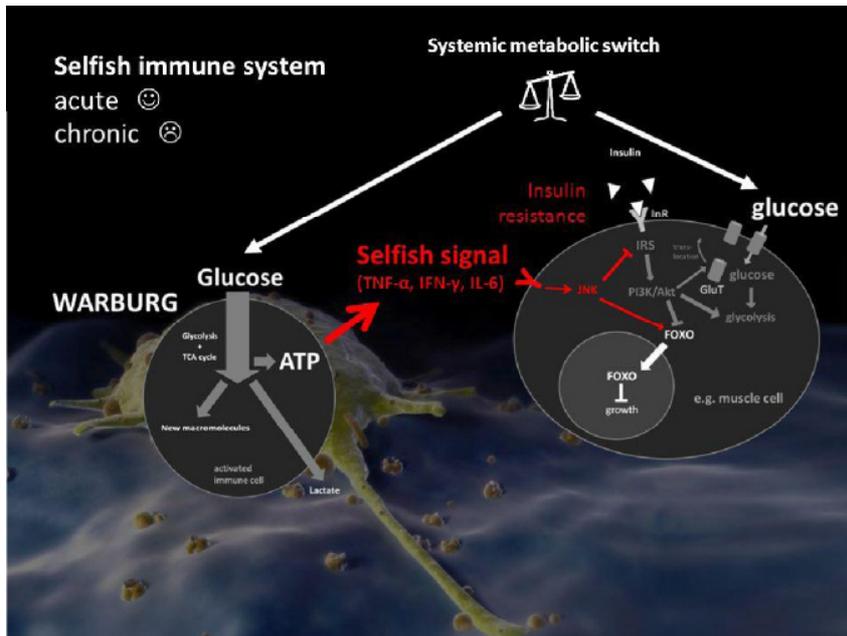
Der Welt-IQ im Wandel der Zeiten - das Ende des Flynn-Effekts

Wir werden wirklich jedes Jahr ein wenig dümmer. Das Gehirn verliert allmählich immer mehr an “Ziehkraft”. Viele Menschen möchten gerne abnehmen, sich mehr bewegen oder intelligenter werden, aber sie schaffen es nicht. Ursache ist, dass der Governor es nicht zugelassen hat.



Unser "Governor" ist unser Hypothalamus im Zentrum unseres Gehirn. Er ist ein "End-Entscheider". Das kognitive Gehirn beeinflusst unseren Hypothalamus und sogar unser emotionales Gehirn hat einen sehr dominanten Einfluss. Alle Teile des Gehirns spielen eine Rolle.

Das egoistische Immunsystem

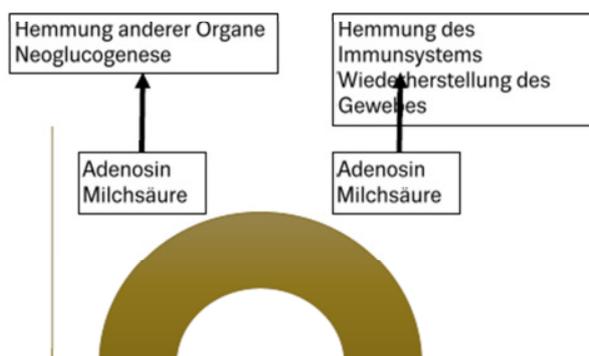


Unser Gehirn nimmt leider an Intelligenz ab und auch das egoistische Immunsystem hat seine eigenen Signale, welche einen deutlichen Einfluss auf unsere Gesundheit haben.

Das Immunsystem und sein „egoistisches“ Signal



Akute Entzündung (über anaeroben Stoffwechsel)



Die **Milchsäure** und das **Adenosin** sind die zwei wichtigsten Substanzen die durch das Immunsystem freigesetzt werden. Adenosin als ATP.

Aus einem aktiven Immunsystem "leckt" wirklich ein wenig Adenosin und dieses Adenosin ist verantwortlich dafür, dass das Gewebe rund um die Entzündung "abgeschaltet" wird.

Unser Immunsystem infiltriert eine Wunde was gleichzeitig auch wieder zu einer Wundheilung führen sollte. Das Gewebe rundum sollte mittels sogenannter **Adenosin-2-Rezeptoren** abgeschaltet werden. Diese Rezeptoren sind auch in der Blut-Hirn-Schranke vorhanden sowie auch auf den Glia-Zellen. Das leckende Adenosin hat sogar eine doppelte Funktion.

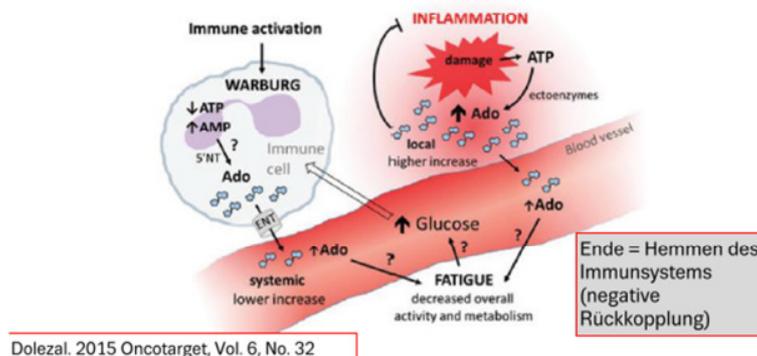
Das Immunsystem ist anaerob aktiv und die Rückbildung von ADP nach ATP ist gestört, wodurch Adenosin von intrazellulär nach extrazellulär geht.

Adenosin, zusammen mit der Milchsäure, hemmen beide am Anfang eine Immunreaktion von anderen Organen, was zu Gluconeogenese führt. Während Adenosin und Milchsäure produziert werden sehen wir, dass allmählich das Adenosin und die Milchsäure selbst das Immunsystem abschalten.

Adenosin und Milchsäure sind die egoistischen Signale vom Immunsystem und sind verantwortlich für das An- und Ausschalten.

Adenosin
Dr. Jekyll und Mr. Hyde

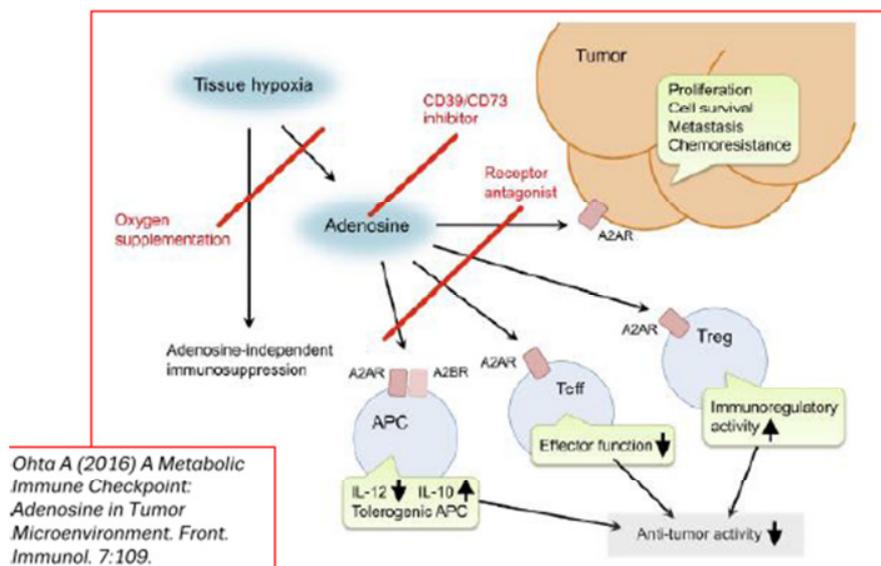
Anfang = Energie zum Immunsystem



Wenn das Immunsystem aktiviert wird, wird Adenosin freigesetzt und das bedeutet den Anfang einer Immunreaktion. Die Adenosin-Rezeptoren werden nun gegen andere Organe/ Gewebe resistent, wodurch Adenosin auf diesen Organen keinen Einfluss mehr ausübt. Die Rezeptoren auf unserem Immunsystem werden aktiviert, wodurch das Immunsystem abgeschaltet wird. So sollte es sein. Eine Bedingung ist, dass der Adenosin- und Milchsäure-Spiegel immer höher werden muss, um diesen "Switch" produzieren zu können.

In einer LGI ist die **chronische** Anwesenheit von Milchsäure und Adenosin verantwortlich für den Abbau von anderen Organen und der Dominanz des Immunsystems. Die «Peak Menge» wird leider nie erreicht. Normalerweise geht die Energie physiologisch zum Immunsystem und am Ende wird das Immunsystem durch negative Rückkopplung gehemmt und kann mit der Wundheilung beginnen. Dieser ganze Prozess wird auch von Krebszellen genutzt. Krebszellen nutzen den gleichen Metabolismus wie das aktive Immunsystem. Der Tumor lässt durch Tissue Hypoxia Adenosin frei und dieses kommt auf den Adenosin-2 Rezeptoren von Antigen Presenting Cells (APC) an, wodurch die Freisetzung von Interleukin-10 erhöht und die Interleukin-12 Produktion verringert wird. Durch "Immune Tolerance" wird das Immunsystem anfangen, diese Tumorzellen als körpereigen zu akzeptieren. Gleichzeitig werden die T-Effektor-Zellen, welche den Tumor angreifen können, verringert und die T-Regulator-Zellen steigen.

Adenosin von Tumor verwendet, um das Immunsystem zu lahmzulegen



Adenosin und die Milchsäure sind sehr interessante Substanzen aber sie sind beide jedoch wie Dr. Jekyll und Mr. Hyde. Kurzfristig super in einer Lösung, langfristig ein wenig krankmachend, wie Krebs und andere Krankheitsbilder.

Adenosin Rezeptoren, auch A-Rezeptoren, P1-Purinozeptoren oder P1-Rezeptoren genannt, sind Rezeptoren, die durch das Purin-Nukleosid Adenosin aktiviert werden. Die vier derzeit bekannten Vertreter dieser Gruppe von Purinozeptoren, die als A1, A2A, A2B und A3 bezeichnet werden, spielen im Zentralnervensystem sowie bei der Regulation von Herz-Kreislauf-Funktionen und Immunreaktionen eine Rolle. Diese Effekte werden über eine rezeptorvermittelte Aktivierung von G-Proteinen ausgelöst. Die Wirkungen der Xanthine Coffein, Theophyllin und Theobromin können zumindest teilweise über eine Interaktion mit Adenosin Rezeptoren erklärt werden. Der A2A-Rezeptor Antagonist Istradefyllin wird zur Behandlung des Morbus Parkinson genutzt. Mit Regadenoson wurde 2008 in den USA der erste A2A-Agonist zur Therapie zugelassen. Weitere Antagonisten und Agonisten werden derzeit als potenzielle Arzneistoffe entwickelt.

Das dritte System ist das **metabole System**. Es handelt sich hier nicht nur um Leptin, aber wir nutzen Leptin hier als Beispiel zur besseren Verständlichkeit.

Der «Governor of health» braucht Leptin, um Zustimmung bekommen zu können. Weltweit haben wir eine Masse an «Setpoints», bei Frauen sind dies **20%** und bei Männern **15% Fett**. Der Hypothalamus, als Teil dieses «Governor of Health, gibt **Zustimmung zu einem Verhalten**, wenn diese Menge an Fett bei Männern und Frauen eine bestimmte Menge an Leptin produziert.

Den Hypothalamus interessiert es nicht, wie viel Fett ein Körper hat, er ist nur daran interessiert, welche Menge an Leptin produziert wird. Wenn Menschen dann nicht Leptin- oder Insulin-resistent sind, ist die Menge an Leptin ziemlich übereinstimmend mit diesen 20% Fett. Bei Männern sind es 15%.

Wenn nun unser Hypothalamus entzündet ist und eine bestimmte Leptin-Resistenz entwickelt, bedeutet dies, dass die 20% bei Frauen und 15% bei Männern nicht mehr ausreichend sind, um diese Zustimmung zu bekommen.

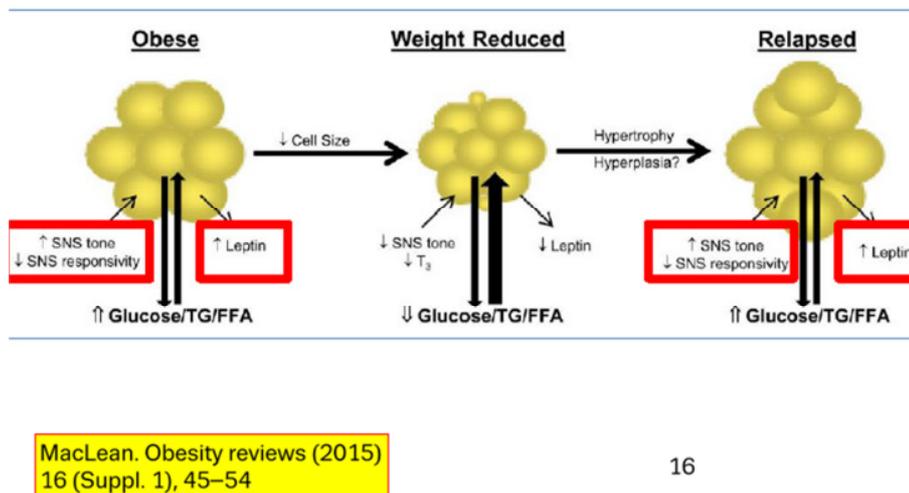
Der «Governor of Health» sucht sich dann mehr Fett, um auf Hypothalamus-Ebene die gleiche Menge an Leptin Funktion durchführen zu können. Dies stellt für übergewichtige Menschen, die gerne abnehmen möchten, ein grosses Problem dar.

Durch ein neu entwickeltes Gleichgewicht zwischen der Menge an Fett und Hypothalamus-Empfindlichkeit ist bei diesen übergewichtigen Personen 50 kg Fett notwendig, um eine normale Hypothalamus-Zustimmung zu bekommen. Jetzt steht Lipolyse im Gleichgewicht mit der Lipogenese. Die Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Menschen bekommt immer wieder eine «Plattform» und dann nach 20 Jahren sind sie 20 kg schwerer geworden, mit einem immer wieder neuen «Setpoint».

Fett – Hypothalamusachse



Leptin und Leptinempfindlichkeit



Wenn sich diese Menschen dann bei uns melden, haben sie einen bestimmten “Setpoint” mit einer bestimmten Menge an Leptin, einen bestimmten Sympathikus-Tonus, und -Empfindlichkeit.

Wenn sie dann mit einer «Low Calory Diet» beginnen, nimmt leider nicht die Fettmenge, sondern nur die Fettzellen-Grösse (Cell Size) ab. Die Anzahl an Fettzellen bleibt unverändert. Die kleineren Fettzellen produzieren jetzt weniger Leptin, der Sympathikus-Tonus sowie auch die T₃ Produktion, haben sich verringert. Dies bedeutet auf Hypothalamus-Ebene, dass zu wenig Leptin mit diesem “Setpoint” produziert wird. Nun ist die Lipogenese stärker als die Lipolyse.

Wenn diese Menschen dann einmal 2500 Kcal und dann wieder 1200 Kcal essen, haben sie den Eindruck, dass sie immer ein wenig mehr essen dürfen. Nicht so viel wie vorher, jedoch immer ein wenig mehr und das egoistische metabolische System sorgt jetzt dafür, dass die Adipozyten noch stärker wachsen und hypertroph werden, um das Gleichgewicht (Setpoint) wiederherzustellen. Leider ist in dieser Situation die **Leptinresistenz** nicht verschwunden.

Ein Kilogramm Fett kann **0,2 mg** Glukose pro Minute speichern. Ein Kilo Muskel kann **2,2 mg** Glukose pro Minute speichern.

Der «Governor of Health» wird nur bestimmte Zustimmung für ein bestimmtes Verhalten geben, wenn das endogene Gleichgewicht aufrecht erhalten wird. Ein endogenes Gleichgewicht ist z. B. Leptin und Insulin Empfindlichkeit. Aber Insulin ist auch ein metabolisches Hormon.

Chronische **Leptinresistenz** führt zu einer **Hyperleptinämie**, chronische **Insulinresistenz** führt zu einer **Hyperinsulinämie** (Zustimmung, Zustimmung, Zustimmung), aber Hyperinsulinämie bedeutet, dass Fettgewebe nicht mehr katabol werden kann. Wir können dann nur durch den Abbau von Eiweiss Energie gewinnen. Ein echter Teufelskreis, der am besten durch den Verzehr von Fett (nicht durch das Essen von Eiweiss) durchbrochen werden kann. Wir müssen unserem Körper dann Glukose so mangelhaft machen, dass unser Immunsystem von allein beruhigt wird.

Möchten wir jetzt einem Patienten dabei helfen, Gewicht zu verlieren und fangen an, mit ihm zu fasten (low calory diet etc.), dann ist chronisch zu wenig essen die Folge.

Es ist so wichtig, da wir so voraussagen können, weshalb bestimmte Menschen neurodegenerative Krankheiten bekommen. Übergewichtige, die mehrmals **low calory diets** durchgeführt haben, sind für degenerative Krankheitsbilder wesentlich anfälliger, als die Kontrollgruppe.

Die Ursache ist, dass bei einem Menschen durch eine chronisch niedrigkalorische Ernährung leider die Muskulatur abgebaut wird. Das Körpergewicht nimmt ab durch am Anfang nur ein wenig Eiweiss, dann wird es ein wenig Fett und je länger es dauert, desto mehr Eiweiss wird abgebaut. Die Ursache liegt darin, dass unser Gehirn Fett braucht. Wir sind die einzigen eigenartigen "Tiere", die durch langfristiges fasten Muskeln anstelle von Fett abbauen.

Wenn jedoch die Muskelmasse abnimmt und wir essen, um den Glukosespiegel aufrecht zu halten, dann benötigen wir mehr Fett.

Wenn wir Parkinson, MS oder Patienten mit anderen neurodegenerativen Krankheitsbildern therapieren möchten, dann lautet das **erste** wichtige Ziel: wie bekomme ich die Muskelmasse wieder zurück (Bewegung). Ohne Muskelmasse ist **KEINE** Heilungs-Zustimmung möglich. Das **zweite** Ziel ist eine ketogene Diät. Bei Neurodegeneration ist die Basisdiät **KETOGEN!** Hochkalorisch oder niedrigkalorisch wird später definiert.

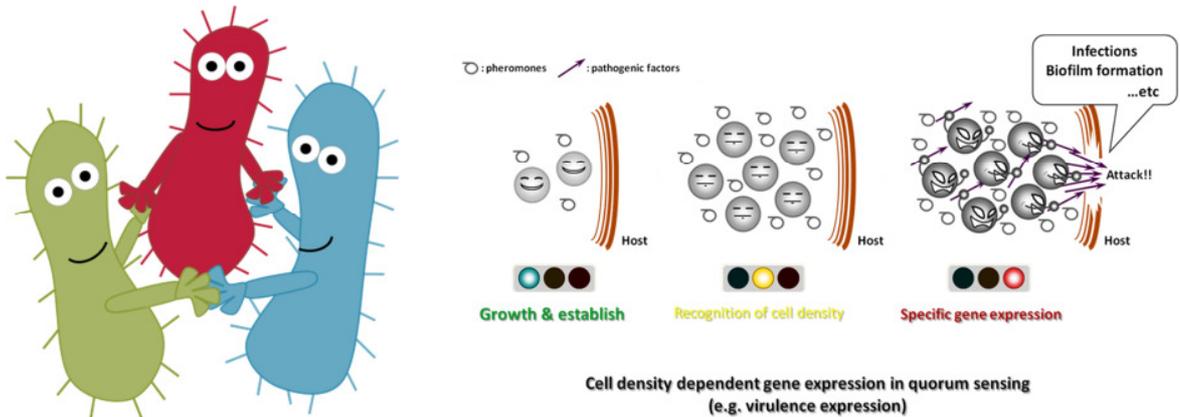
Bei einer Pflanze ist jede Zelle eine Immunzelle. Je weniger Muskelaktivität vorhanden ist, desto wichtiger ist es, das Immunsystem aktiv zu halten. Muskelmasse ist für den "Governor of health" ein Zeichen, dass wir weglaufen können.

**Je öfter wir sitzen, desto aktiver ist das Immunsystem.
Sitzende Menschen sind die neuen Pflanzen.
Es ist logisch, dass unsere Muskulatur wichtig ist.**

"Sitting Breakes" dauern 2 Minuten und die Herzfrequenz sollte 110/min. erreichen. Wir sollten uns wirklich bewegen. Wir unterbrechen damit direkt die Entwicklung einer Insulinresistenz auf Herzmuskel Ebene. Was noch wichtiger ist, ist die Unterbrechung von "**Short Chain Fatty Acid**" Freisetzung, welche verantwortlich für die Entzündung unseres Hypothalamus ist.

Wenn wir in einem Kurs oder in der Schule jede Stunde einmal aufstehen und/ oder uns bewegen, dann sind wir am Ende des Tages weniger müde, als wenn wir nicht aufstehen und uns bewegen. Dass wir dann am Ende des Tages gähnen, ist eine mögliche Folge oder das Zeichen für eine Hypothalamus Entzündung. Das direkte Ziel ist es dann, einer Hypothalamus Entzündung vorzubeugen. Je länger wir sitzen, desto "dümmer" wird unser Metabolismus.

QUORUM SENSING



“Quorum Sensing” ist eine der interessantesten neuen Wissenschaften. Es handelt sich um die Anwesenheit aller Bakterien, Viren, Pilze, Symbionten und Feinden.

Als Quorum Sensing wird die Fähigkeit von Einzellern bezeichnet, über chemische Kommunikation die Zelldichte der Population messen zu können. Sie erlaubt den Zellen eine Suspension, bestimmte Gene nur dann zu aktivieren, wenn eine bestimmte Zelldichte über- oder unterschritten wird.

Für viele eine Überraschung, aber klinisch von Wichtigkeit:
Spezialisten und Generalisten

- Hohe **Nahrungs Diversität** verändert die Darmflora von Spezialisten zu Generalisten
- **Spezialisten** können durch „**Quorum sensing**“ pathogen werden
- **Generalisten** werden durch „**Quorum sensing**“ nicht pathogen, sondern noch „braver“
- „**Quorum sensing**“ ist für das phänotypische Verhalten der Flora essentiell. Die Menge an Bakterien, Viren ist essentiell für das Verhalten.

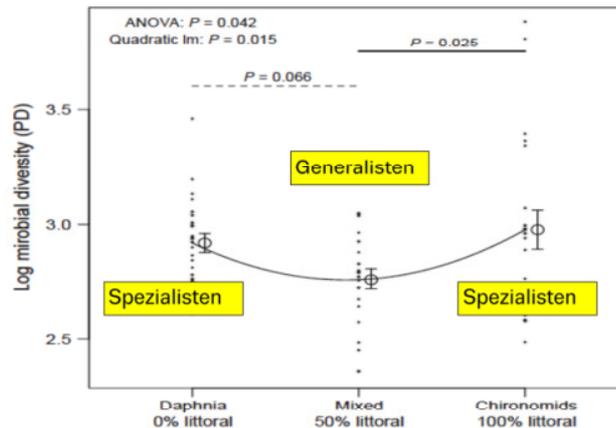
Wenn durch Einengung des Nahrungsspektrums die Möglichkeit entsteht, dass sich die spezialistische Flora vermehren kann, dann erreichen diese Bakterien oder Viren eine bestimmte Anzahl. Diese Menge könnte jetzt das „Quorum Sensing Limit“ (QSL) übersteigen, wodurch die „Spezialisten“ die Neigung bekommen, Pathogene zu werden.

Die „generalistische“ Mikroflora wird durch das „Quorum Sensing“ hingegen **nicht** pathogen. Sie wird sogar „netter“.

Mehrere klinische Studien zeigen, dass Nahrungsvielfalt die Gesundheit über zahlreiche Wege fördert. Masset et al. (Masset 2015) haben gezeigt, dass eine höhere Nahrungsvielfalt mit einer 39%-igen Reduktion koronarer Herzerkrankungen und einer 26%-igen Reduktion der allgemeinen Mortalität einherging. Eine weitere Studie hat gezeigt, dass eine höhere Nahrungsvielfalt über einen sechswöchigen Zeitraum Gewichtszunahme signifikant verhindert (Ajdani 2013). Eines der größten Probleme der heutigen Zeit ist die Zunahme der Menschen, die an Adipositas und metabolischem Syndrom leiden. Vadiveloo (Vadiveloo 2015) hat kürzlich gezeigt, dass eine Diät mit hoher Diversität (gemessen mit dem US Healthy Food Diversity Index) mit einem um 21 % verringerten Risiko für die Entwicklung des metabolischen Syndroms assoziiert ist.

Eine erhöhte Vielfalt beim Konsum von Obst und Gemüse zeigte keinen Zusammenhang mit einem reduzierten Risiko für Enddarmkrebs, obwohl dieses mit einer höheren Aufnahme von Obst und Gemüse assoziiert war (Leenders 2016). Eine erhöhte Nahrungsdiversität als Intervention zur Prävention der Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen erwies sich als wirksamer als die Eliminierung ungesunder Nahrungsmittel (Michel 2002).

Nahrungsdiversität



Bolnick. Ecology Letters, (2014) 17: 979-987

Ein Besuch bei den **San-Buschmensen** in Namibia hat uns gelehrt, dass sie durchschnittlich ca. 100 Gramm verschiedene Fasern pro Tag essen. Wir als Europäer essen durchschnittlich maximal ca. 12,4 - 41 Gramm Fasern pro Tag. Wenn wir Europäer 85 Gramm Fasern essen würden, die in unserer Nahrung vorhanden sind, dann wäre die Menge an produzierter **Propionsäure** so hoch, dass dies zu Autismus, ADHS und anderen neurodegenerativen Krankheitsbildern führen würde.

Die San-Buschmensen kennen keine neurodegenerativen Krankheitsbilder, nicht einmal Herzinfarkte. Deren Kinder laufen schon mit durchschnittlich 6 Monaten und reden bereits mit 9 Monaten. Es existiert auch keine Homosexualität, bei den White Man Buschmensen jedoch schon.

Die Flora Diversität dieser San-Buschmensen ist enorm und die Fasern in unserer Nahrung und die dazugehörige Flora, die wir als Europäer essen, ist auch höchst unterschiedlich. Wir sollten unbedingt die Fasern und damit die Diversität erhöhen.

Wir sollten auch das Spektrum unserer Nahrung erhöhen, wenn dieses Spektrum jedoch zu hoch wird, könnte das zur Verringerung/ Vermehrung der Diversität unserer Darmflora führen. Ein Beispiel hierfür ist z.B. die "**Microbial Diversity**" Messung bei Raubfischen, die entweder an der Küste oder in der Tiefe leben. Die Raubtiere die "mixed" essen (50% Küste/ 50% Tiefe), haben zwar eine grössere Darmflora, jedoch weniger Variabilität, als die Fische, welche nur Tiefwasser- oder nur Küsten - Nahrung gegessen haben. Hier ist die Variabilität grösser, aber es sind dann alle "Spezialisten".

Vergleichen wir es mal mit der Grösse unseres Dickdarms:, wie viele unterschiedliche Bakterien (z.B.

Bakterie-1, Bakterie-2, Bakterie-3 bis ca. 15.000 – 38.000 Spezies) können jetzt in diesem Dickdarm leben, um das QSL (Quorum Sensing Limit) zu erreichen?

Wenn das alle 38.000 wären, dann könnte ein einziger Bakterienstamm von der Anzahl ausreichend sein, um dessen Funktion ausführen zu können. Auch bei gesunden Bakterien sollte eine bestimmte Menge anwesend sein, um die Funktion durchführen zu können.

Das Problem bei den Fasern, die wir essen ist, dass alle Fasern die gleiche Struktur haben. Wir essen fast immer die gleichen Fasern und dies zieht als Konsequenz die Zunahme der Menge an "Spezialisten" nach sich. Vielleicht sind es 4 unterschiedliche Fasern, die immer durch die gleichen Bakterien abgebaut werden können. Essen wir z.B. 100 verschiedene Fasern, dann brauchen wir Bakterien, die dann all diese 100 abbauen können. Das sind die "Generalisten".

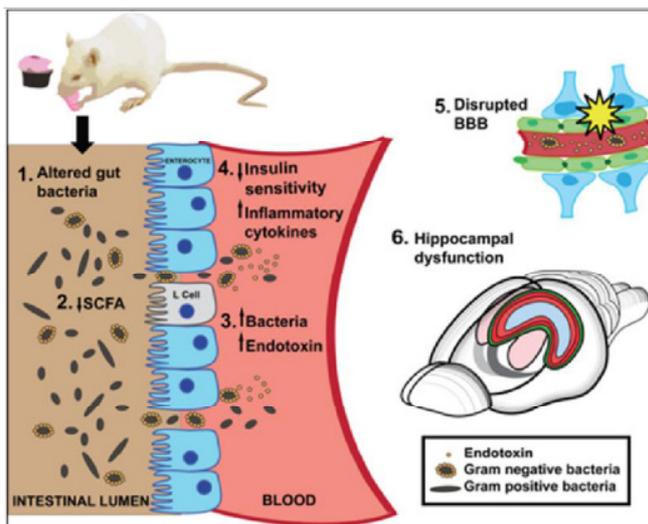
Die "Generalisten" können von allem etwas, aber dies bedeutet gleichzeitig, dass sie nicht in der Lage sind, die Fasern zu 100 % abzubauen. Dies bedeutet nachher eine grosse Menge an Stuhl. Die San-Busch Menschen produzieren wirklich die gleiche Menge an Kot wie unsere Kühe. Sie haben eine grosse Diversität, jedoch nicht so gross wie die kranken "Nachbarn". Die haben noch mehr «Spezialisten» im Darm, als die Urmenschen "Generalisten" im Darm haben.

Die "Generalisten" können die Nahrung nicht zu 100 % verdauen, sie produzieren die richtige Menge an "Short-Chain-Fatty-Acids" (SCFA's) sowie die richtige Menge an Acetat, Propionsäure, Butyrinsäure oder Valerinsäure. Es sind diese Fettsäuren, die durch unsere Darmflora produziert werden und zu einem großen Teil für unser Verhalten verantwortlich sind.

In unserem Gehirn befinden sich spezifische Rezeptoren, die für das Wahrnehmen dieser short chain fatty acids (SCFA's) verantwortlich sind. Kurzkettige Fettsäuren, die durch unsere Darm- und Mundflora produziert werden. Die richtige Menge führt zur metabolischen Nahrungsaufnahme-Kontrolle, Body Composition, Immune Function etc.

Unsere Darmflora informiert damit unseren "Health Governor" und sorgt bei richtiger Kommunikation für unsere Gesundheit.

Falsche Kommunikation führt dann eventuell z.B. zu Parkinson, ALS, MS, Autismus, Depression usw.



Westlicher Lebensstil, Mikrobiom und Neuroinflammation:

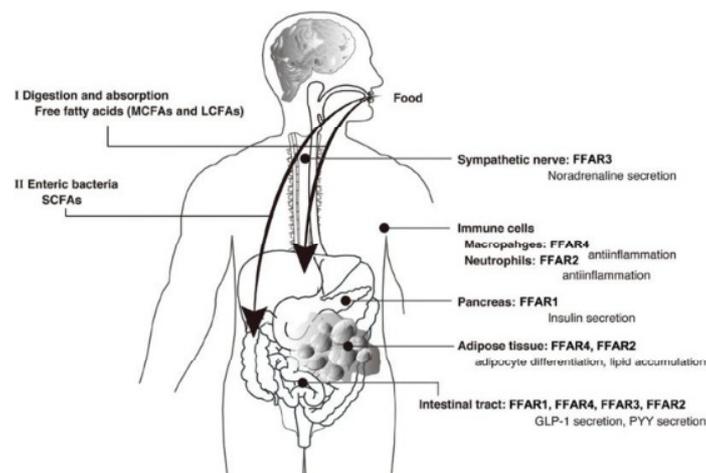


FIGURE1|A summary of putative mechanisms linking Western Diet (WD) consumption, the gut microbiome, and cognitive dysfunction. A high fat/ high sugar WD diet alters gut bacteria WD reduce short chain fatty acids (SCFA), which may impair neuroprotection or anti-inflammatory effects in the gut. SCFAs affect insulin signaling by stimulating L cell production of GLP-1. WD may impair intestinal barrier and promote translocation of endotoxin-producing gramnegative bacteria into the blood. Inflammatory cytokines and/ or reduced insulin sensitivity caused by WD-induced gut bacteria may negatively affect hippocampal function and memory. AWD impairs BBB integrity, which may be caused in part by altered gut microbiome. WD consumption significantly impairs hippocampal dependent learning and memory.

Eine durchlässige BBB, Endotoxine und das Fehlen von kurzkettigen Fettsäuren wie **Butyrinsäure**, **Acetat Propionsäure** und **Valerinsäure** verursachen Neuroinflammation.

Genau diese SCFA`s reagieren mit den FFA-Rezeptoren 2 und 3 (FFAR2, FFAR3). Die "Long Chain Fatty Acid`s" (LCFA`s) reagieren mit den FFA-Rezeptoren 1 und 4 (FFAR1 und FFAR4). Die FFA-Rezeptoren 2 und 3 sind auf Ebene von **Gliazellen** und auf der Ebene von unserem Hypothalamus sehr wichtig.

Wenn ein FFA-Rezeptor auf einer **Gliazelle** ankommt, wirkt z.B. Propionsäure jetzt entzündungshemmend. Bei zu viel Propionsäure kommt es jedoch zu einer Entzündung. Die Herstellung eines Gleichgewichts ist damit von eminenter Wichtigkeit. Die Immunzellen haben FFAR, der Pankreas hat FFAR-1, Adipose Tissue hat FFAR-4 und 5, Intestinal Tract hat 1,2,3 und 4. Sie sind wirklich überall anwesend. SCFA beeinflussen nicht nur in unser Gehirn, sondern auch viele andere Ebenen wie Pankreas, Muskulatur und Fettgewebe.

Sind wir der Wirt unserer Flora oder ist unsere Flora unser Wirt?

Der **Baobab** Baum (der Affenbrotbaum) gehört zu den bekanntesten und charakteristischsten Bäumen des tropischen Afrikas und bietet den Buschmenschen sehr viele Fasern. Diese Fasern schützen fast gegen alle neurodegenerativen Krankheiten. Aber auch gegen Autismus und verschiedene psychische Verhaltensauffälligkeiten. Wissenschaftler bezeichnen Autismus oder Parkinson bereits nicht mehr als eine cerebrale Krankheit, sondern als eine Erkrankung des Gastro-Intestinal-Traktes.

“Digestive resistant Starch sign” ist natürlich nicht das gleiche, weil die in Kartoffeln vorkommenden Fasern Stärke sind. Die richtigen Fasern sollten «hölzerne» Fasern sein, keine Stärke, jedoch strukturelle Fasern. Baobab schmeckt fast wie Holz. Wir sollten z.B. Spargel essen, wenn er alt ist. Nicht verdauliche Stärke hat nichts mit wirklichen Pflanzenfasern zu tun. Darin liegt der Unterschied.

Das Gehirn trifft zusammen mit dem Emotional Motor System und dem metabolischen System eine Entscheidung, welche natürlich durch “evolutionäre” Faktoren wie Schwangerschaft und frühkindliche traumatische Erfahrungen beeinflusst werden. Wir müssen uns immer fragen, was es kostet und was es uns bringt. Es ist eine Abwägung der Vor- und Nachteile.

Organe und andere Faktoren beeinflussen die Blutgase (CO₂, O₂) und die kurzkettigen Fettsäuren, in Deutschland fokussiert man sich jedoch eher auf unwesentliche Dinge, wie z. B. ob man von einem Spezialisten (Chefarzt) betreut wird, statt sich um seine Gesundheit zu kümmern.

Die Therapie funktioniert dadurch oftmals besser. Nocebo/Placebo Effekt.

Es ist nicht der “Placebo-Effekt”, sondern unser “Governor of Health”. Durch das Benutzen von bestimmten Wörtern können wir wirklich dafür sorgen, dass sich z.B. unser Immunsystem anders entscheidet.



Fall MS

Wir sollten wissen, dass MS möglicherweise angefangen hat mit:

1. einem **LGI**, das zu
2. einer **Hypothalamus Entzündung** geführt hat. Diese Hypothalamus Entzündung hat nicht zu einer Lösung geführt, jedoch zu
3. einer **systemischen Entzündung** des Gehirns
4. Warum hat es nicht zu einer Heilung geführt?

Warum hat unser "Governor of Health" nicht die Entscheidung getroffen, diesen Krankheitsprozess rechtzeitig zu beenden?

SCFFA sind verbunden mit FFAR2-3, die LCFFA, wie z.B. DHA, informieren die FFAR 1 und 4, welche notwendig sind um die "Resolvins" (Lösungs-Substanzen) zu bilden. Sie geben die Zustimmung, eine heftige Immunreaktion durchführen zu dürfen.

Beispiel: Wenn sich jemand den Fuss verstaucht, wodurch nach einer direkten Immunreaktion gefragt werden würde, dann sollte der Beginn dieser Immunreaktion um ein Vielfaches einfacher sein als die Immunreaktion, um dies wieder beenden zu können.

Wenn wir aber jetzt im Hypothalamus ein Mangel haben an:

- Omega-3 FA's und
- den FFAR-1 und 4

dann kann der Hypothalamus dadurch **NICHT** gereizt werden. Der Hypothalamus kann nun keine starke Immunreaktion initiieren. Hätte der Hypothalamus es gemacht, dann kann diese Immunreaktion nicht rechtzeitig beendet werden.

Dies führt nun zu einer Fehlreaktion, welche ein multiples Organversagen mit Todesfolge nach sich ziehen kann. Hier hat der "Governor of Health" nicht die richtige "Evaluation/ Beurteilung" durchgeführt und dies kann zum Tod führen. Bei einem MS-Patienten sollten wir uns nicht nur fragen, wie die MS-Krankheit angefangen hat, sondern auch warum diese Person nicht heilen kann/ darf. Diese Frage ist wesentlich entscheidender als der Frage warum es nicht heilbar ist.

"Every disease is doomed to be cured".

Wir sollten nachdenken, wann die Heilung beginnen kann.

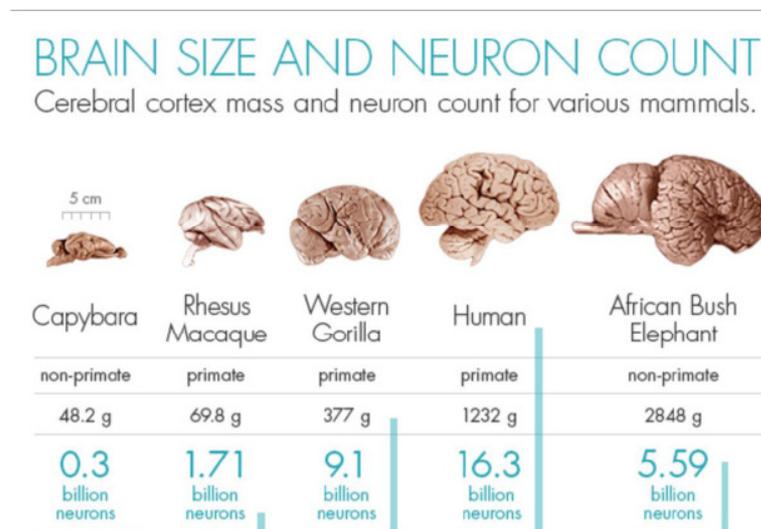
Wir sollten die Patienten nicht fragen ob sie heilbar sind, sondern wann die Heilung anfangen kann. Es können verschiedenen Faktoren eine Rolle spielen, weshalb die Heilung, eine immunologische Zustimmung um heilen zu können, nicht oder noch nicht beginnen konnte.

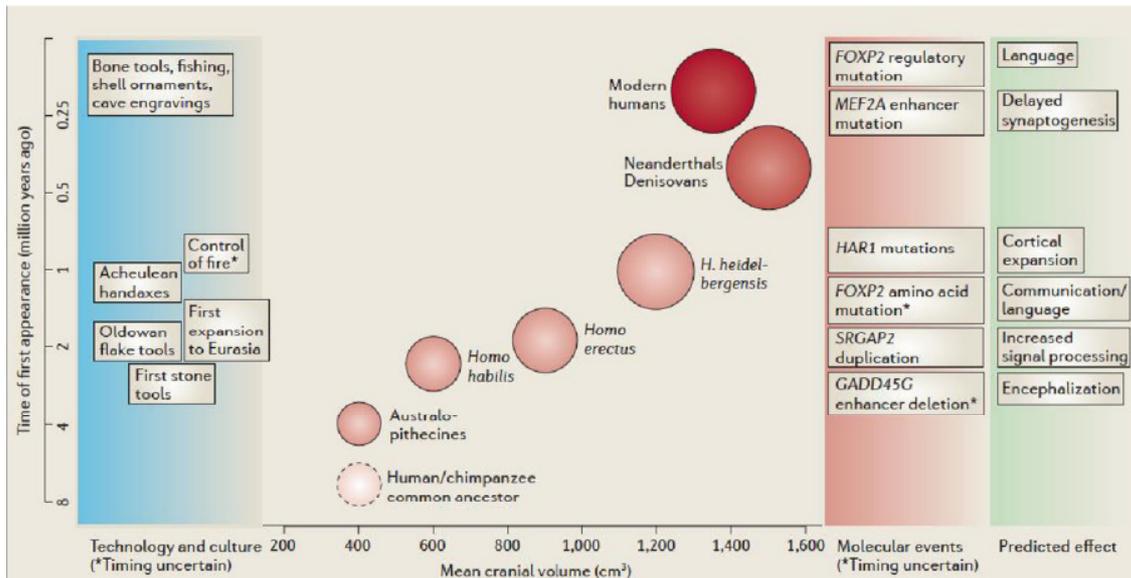
Dies kann, z.B. auf sozialer, evolutionärer, endogener oder exogener Ebene etc. folgende Ursachen haben:

- eine niedrige VO₂-max. Versorgung (vielleicht kann diese Person nicht einmal die Treppe hinauflaufen)
- Einsamkeit und fehlende soziale Unterstützung
- Verzehr von zu viel Fleisch
- Verzehr von zu vielen Hülsenfrüchten
- Mangel an Bewegung
- Rauchen
- Erleiden eines Epstein-Barr Virus
- Vitamin D Mangel (akut , chronisch oder in der Vergangenheit bereits vorgekommen)

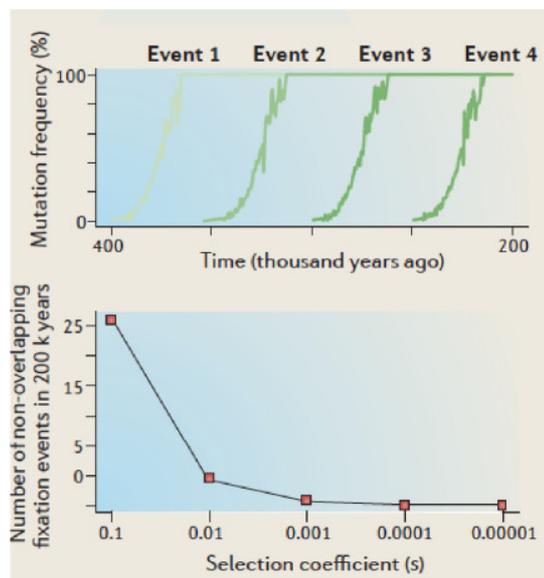
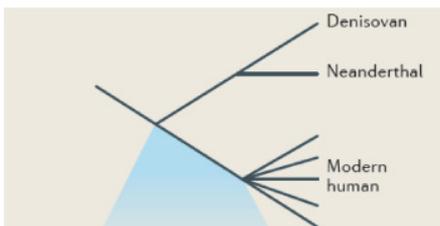
Wenn diese Person z.B. bereits Vitamin D bekommen hat oder keine NEU5GC mehr isst und die MS-Krankheit trotz dessen immer noch besteht, sollten wir uns unbedingt fragen, warum diese Person nicht heilen kann/ darf.

Wir Menschen haben ein relativ grosses Gehirn. Das Gehirn eines Afrikanischen Busch-Elefanten wiegt 28 Kilo, ist jedoch im Vergleich zu seinem Körpergewicht von 4000 kg relativ klein. Die Grösse seines Gehirns hat den Elefanten nicht wirklich schlauer gemacht. Frisst er deshalb immer noch 300 kg Pflanzen pro Tag? Wir haben viel weniger Gehirn, aber dafür viel mehr Neuronen (16.3 Milliarden). Unser Gehirn ist im Laufe der Zeit gewachsen und durchlief in den letzten 100.000 Jahren die grösste evolutionäre Entwicklung. Es gibt eigentlich nur 4 verschiedene Gene die uns z. B. vom Schimpansen unterscheiden.





Die wichtigsten Veränderungen im Bereich der Evolution des Gehirns. Wichtig: Im letzten Teil haben sich die größten Veränderungen vollzogen! Somel. Nature 2013. Genetik und Intelligenz = 4 Gene machen den Unterschied zwischen dem Neandertaler und dem modernen Menschen aus



Die Neandertaler und die modernen Menschen unterscheiden sich nur durch 88 Aminosäuren des Genoms und die meisten dieser Änderungen sind neutral. Somel. Nature 2013.

Hätten die Schimpansen 4 Gene zusätzlich gehabt, wären sie Menschen geworden! Dies hat alles damit zu tun:

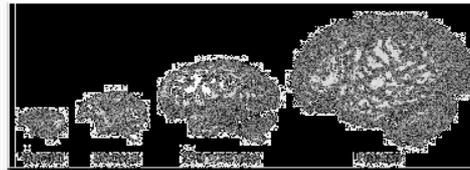
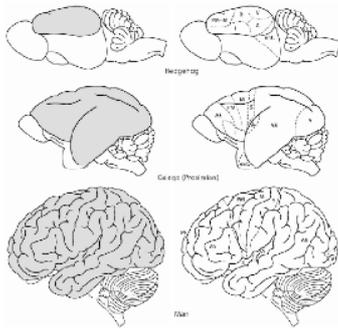
- cortical expansion, HAR1 mutation
- communication and languages, Fox-P2 amino acid mutation
- SRGAP2 duplication
- GADD45G enhancer deletion
- Eventuell noch mit MEF2A enhancer mutation

Diese 4 Gene machen den Unterschied zwischen dem Neandertaler und dem modernen Menschen aus. In der letzten 400.000 Jahren haben wir uns dann definitiv von den Neandertalern abgehoben. Unser Gehirn ist dem Gehirn der Vögel am ähnlichsten. Was ist jedoch an den Gehirnen von Vögeln und Primaten (einschließlich des Menschen) so besonders?

- Das Besondere ist die aktive Thermoregulation (nicht nur durch Ableitung, sondern durch echte Kühlung)
- Endothermie
- Selbstorganisierend
- Bewusstsein
- Zweibeiner und Hände/ Flügel

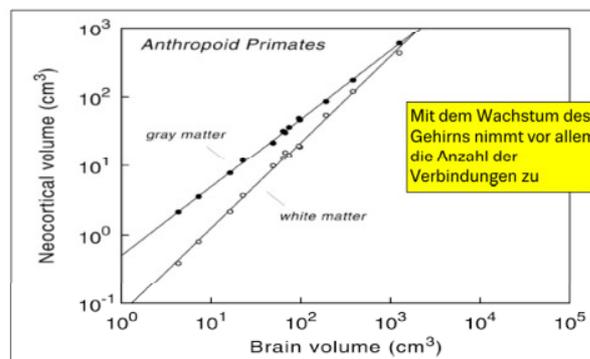
Das Endergebnis:

Wir haben 100 Milliarden Neuronen, 100.000 Km an Verbindungen, $1,25 \times 10^{12}$ Byte, ein Speicher der Informationen überprüfen kann, viele Neuronen und noch mehr Verbindungen. Dieser "Speicherplatz" ist noch immer ein sehr grosser Computer, auch, wenn es jetzt schon Quantum physische Rechner von 10^{90} gibt, die wir leider nicht vollständig nutzen können. Aber ein Quantum physische Rechner kann keine Gefühle/ Emotion zufügen. Dieser Rechner kann eine Entscheidung treffen, wir können entscheiden, dass wir es doch nicht tun. Sehr menschlich.



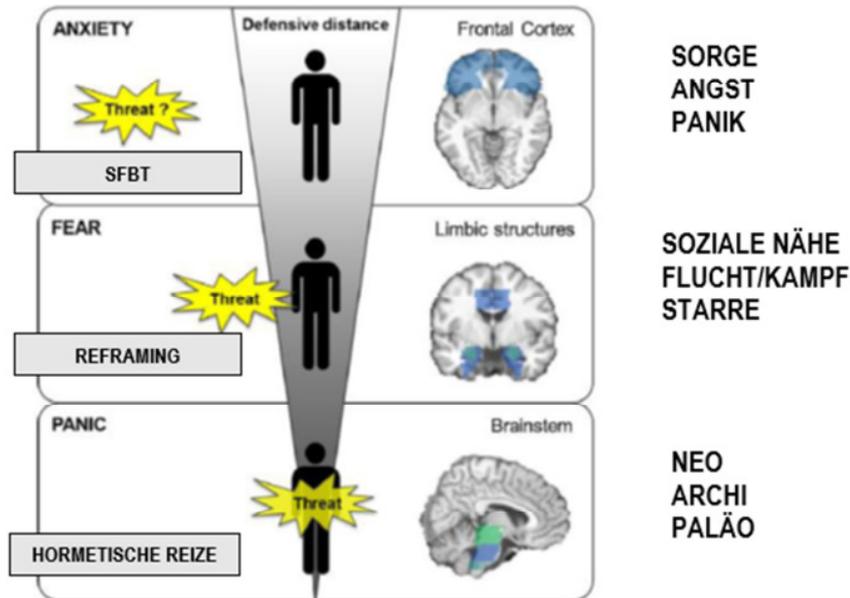
Hofman. *Frontiers in neurology*. 2014

Weißer und graue Substanz (Axone und Neuronen)



Hofman. *Frontiers in neurology*. 2014

Wir haben noch immer einen Hirnstamm wo wir unsere Körperprozesse regulieren, ein Mittelhirn (Mesencephalon), wo sich das limbisch System befindet (Motivation) und einen grossen frontalen Cortex.



Progress in Neurobiology 129 (2015) 58-78

Bei der Definition von chronischen Schmerzen müssen wir immer zwischen Schmerzen unterscheiden, die durch PANIK-, durch eine Depression-, durch ANGST-, oder durch ANXIETY ausgelöst werden.

Wenn eine Depression mit **PANIK** verbunden ist, liegt die Ursache im peripheren Körper. Ist der Hirnstamm verbunden, dann bedeutet es direkte Gefahr.

Hier arbeiten wir mit **hormetischen Reizen**

Wenn eine Depression mit dem Mittelhirn verbunden ist, **ANGST**, dann hat es mit etwas weiter liegendes Gefahr zu tun. Aber es ist doch wirklich Gefahr.

Hier arbeiten wir mit Motivationale und emotionale Therapien, wie **Reframing**.

Durch **ANXIETY** oder durch einer Depression auslösende Schmerzen dann handelt es sich es eigentlich um Ängste für das unbekannte. Es ist weit weg, diese Menschen machen sich Sorgen.

Therapie ist hier die "**Solution Focused Brief Therapy**" (SFBT).

FALL PATIENT MS

Sedentary behaviour in people with multiple sclerosis:

Is it time to stand up against MS?

Multiple Sclerosis Journal 2016, Vol. 22(10) 1250 – 1256

Abstract:

Historically, people with multiple sclerosis (MS) have been considered sedentary, although the actual scientific study of sedentary behaviour in MS did not originate until 2011. Sedentary behaviour, which is conceptually distinct from physical inactivity, is defined as any waking activity characterised by an energy expenditure ≤ 1.5 metabolic equivalents and in a sitting or reclining posture. In the general population, the volume of sitting time is associated with increased risks of morbidity and mortality, independent of physical activity, and has been suggested to carry a greater risk of mortality than smoking behaviour. There are many symptoms of MS (e.g. mobility disability and fatigue) that could increase the prevalence of sedentary behaviour, and sedentary behaviour may have considerable implications for the development of comorbid conditions prevalent in MS. This review provides a summary of the rates, correlates, consequences and interventions attempting to reduce sedentary behaviour in MS. We provide a research agenda that guides future research on sedentary behaviour in MS. This paper provides a clarion call that it is time to 'stand up against MS'.

Wir sollten uns wirklich fragen, ob das Fortschreiten der Krankheit bei MS durch die MS-Krankheit selbst verursacht wird oder ob es der Tatsache geschuldet ist, dass sich diese Menschen nicht oder viel weniger bewegen?

Der „**sitzende Lebensstil**“ ist vielleicht nicht die direkte Ursache von MS, aber ein sehr wichtiger Faktor für das Fortschreiten dieser Krankheit. MS-Patienten sollten idealerweise jede Stunde **Pausen vom Sitzen** machen und dafür sorgen, dass sich die Herzfrequenz für 2 Minuten über 110 Schläge pro Minute erhöht.

Im Gehirn eines MS-Patienten wird das wissenschaftliche Substrat gefunden.

1. Ohne **NEU5GC** gibt es kein MS, das ist ein unabhängiger Risikofaktor. Man hat versucht bei anderen Primaten die MS-Krankheit auszulösen, jedoch ohne Erfolg.
2. Die Antigene auf den Myelinschichten sind stark **CITRULLINIERT**, einem zweiten unabhängigeren Risikofaktor. Citrullin hat mit **Netosis** zu tun, wir können Bakterien mit Netosis oder mit Nekrose töten. Ein sehr gutes Beispiel hierfür ist Tuberkulose (TBC), wobei das TBC-Bakterium im Vergleich mit ein Neutrophile viele Male grösser ist. Die Neutrophile ruft zunächst die Natural Killer Cell's (NKC's) um Hilfe, was jedoch leider auch nicht ausreicht. Die Neutrophile aktiviert jetzt die reifen T-Lymphozyten, leider auch nicht genügend, um die TBC-Bakterie zu töten.

Zum Glück verfügen wir als Mensch (neben nur ein paar anderen Tieren) über die Fähigkeit, dass all die rekrutierten Zellen miteinander fusionieren können, sie verbinden sich nun wirklich wie ein "Netz" über diese TBC-Bakterie, welche jetzt endlich getötet werden kann. Um dieses Netz (Netosis) zu "vernetzen" braucht es **Citrullin**.

Citrullin ist eine Aminosäure welche nicht zu unseren eigenen 21 anwesenden Aminosäuren gehört, es ist eine sogenannte immunologische Aminosäure. Normalerweise wird immunologisches Citrullin durch pro-inflammatorische Makrophagen produziert, welche, wenn sie phagozytieren die Substanz **Peptidylarginine Deiminase** (PAD`s) produzieren und dabei wird Citrullin freigesetzt. Nun kann das Immunsystem etwas angreifen.

MS-Patienten haben natürlich kein TBC aber bei der MS-Krankheit wird **Hypercitrullinierung** im Gehirn gefunden. In einem MS-Patient werden postmortem um die 200 verschiedenen Bakterienstämme im Gehirn gefunden. Die Makrophagen im Gehirn werden gereizt und produzieren andauernd Citrullin. Das Citrullin hat dann die Neigung, sich mit den körpereigenen Eiweiss-Molekülen (nicht alle körpereigenen Eiweiss-Moleküle haben diese Fähigkeit) zu binden (Cross binding).

In unserer Haut gibt es z.B. **keine** solchen Eiweiss-Moleküle welche citrulliniert werden können. Synoviale Gelenke und das Gehirn sind 2 Typen von Gewebe die hochempfindlich für Citrullinierung sind.

Rheuma-Patienten sollten nicht mehr auf Rheuma-Faktoren untersucht werden, sondern stattdessen auf Antikörper gegen citrullinierte Eiweiss-Moleküle getestet werden.

Auch bei MS-Patienten sollte auf diese citrullinierten Eiweiss-Moleküle geschaut werden, da die Antigene auf der Myelinschicht sehr empfindlich für die Verbindung mit der Citrullin Aminosäure sind.

Bestimmte Teile dieser Myelinschicht ändern sich dadurch und machen damit MS zu keiner Autoimmunen Krankheit, sondern zu einer **Immun-Krankheit**. Die Struktur des Gehirns hat sich so verändert, dass die Immunreaktion eigentlich "normal" ist.

3. Viele **Siglecs** sind bei MS-Patienten durch **Lectine "eingenommen" worden**. Wobei ein Siglec eigentlich Lectine ist (family of sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins). Körpereigene Lectine können durch körperfremde Lectine "eingenommen" werden.
4. Es gibt "**Mimicry**" Probleme. Es gibt etwas sehr ähnliches mit nur einem molekularen Unterschied vom Original, z.B. das Epstein Barr Virus (EBV), das Adenovirus, Herpes-6 Virus, Pseudomonas aeruginosa (z.B. bei einer Bronchitis).

Vorkommen (Wikipedia)

Das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* ist ein weit verbreiteter Boden- und Wasserkeim (Nasskeim), der in feuchten Milieus vorkommt (neben feuchten Böden und Oberflächengewässern auch in Leitungswasser, Waschbecken, Duschen, Toiletten, Spülmaschinen, Dialysegeräten, Medikamenten und Desinfektionsmitteln). In der Hygiene gilt es daher als bedeutender Krankenhauskeim (nosokomialer Keim). Aber auch als Lebensmittelverderber spielt es eine erhebliche Rolle, was Isolate aus Pflanzen, Früchten, Lebensmitteln und dem Darmtrakt von Mensch und Tier belegen. Es kann selbst in destilliertem Wasser oder einigen Desinfektionsmitteln überleben und wachsen, wenn kleinste Spuren organischer Substanzen vorhanden sind. Die Bakterien sind auch an der sogenannten Dieselpest beteiligt. In verfahrenstechnischen Apparaten kann *Pseudomonas aeruginosa* aufgrund von Biofilm- und Schleimbildung unter anderem zum Verstopfen von Rohrleitungen und zur Werkstoffschädigung führen.

Wir sollten bei diesen Patienten:

- **das NEU5GC eliminieren**
- **weniger citrulliniert sein lassen**
- **das Lectine eliminieren**
- **und alles andere, wie die Mimicry-Faktoren, aus dem Körper verschwinden lassen.**

Wir sollten dafür sorgen, dass das Immunsystem nicht mehr oder kaum noch durch psychogene Reize erneut aktiv werden kann. Unterlassen wir das, dann werden die Antikörper das Gehirn finden und bei einer Stresssituation sicher wieder aktiviert werden.

Oft ist das Substrat anwesend und oft kommt dann der psychogene Stress dazu, sodass es nun das Immunsystem so aktiviert, dass es jetzt die Myelin-Schicht angreift.

Bei Frauen sollte das **Östradiol** hoch bleiben, was manchmal nach einer Schwangerschaft schwierig ist. Oft sehen wir auch, dass eine Mutter mehrerer Kinder nicht krank werden darf, weil sie für diese Kinder Sorge tragen muss. Der „Governor of Health“ lässt dies dann einfach nicht zu. Sie sollte keine „Zustimmung“ bekommen um kränker zu werden, sondern «Zustimmung» zur Heilung bekommen.

Gingivitis oder das Bakterium **Porfiromona Gingivarus** produziert selber das **Peptidylarginine Deiminase-4** (PAD-4). Das Rauchen oder z.B. Schwermetalle aktivieren die M1-Makrophagen bei der Bildung von PAD-4. PAD-4 Beruhigung ist dann auch ein Therapieziel, denn wenn das PAD-4 nicht beruhigt wird, führt das zu weiterer Citrullinierung.



PAD-4, anwesend im Cytoplasma, ist ein Calcium-abhängiges Enzym, und wenn Calcium im Cytoplasma freigesetzt wird, führt das zur PAD-4

Aktivierung. Einer von den wichtigsten Risikofaktoren bei der MS-Krankheit ist ein Mangel an **Vitamin-D3** und **Vitamin K**. Beide sind verantwortlich für die falsche Lokalisierung von Calcium. Calcium sollte im endoplasmatischen Retikulum anwesend sein. Ein Mangel an Vitamin D und K bedeutet, dass Calcium nun dadurch vermehrt im Cytoplasma anwesend ist. Nun wird das PAD-4 aktiviert was zu Citrullinierung führt, welche in Kombination mit anderen Risikofaktoren/Polymorphismen zur Entwicklung der MS-Krankheit führen kann.

Es ist wichtig, zu wissen, dass das Citrullin ohne die Anwesenheit von **NEU5GC** nicht zu MS geführt, sondern sich zu einer anderen Krankheit entwickelt hätte.

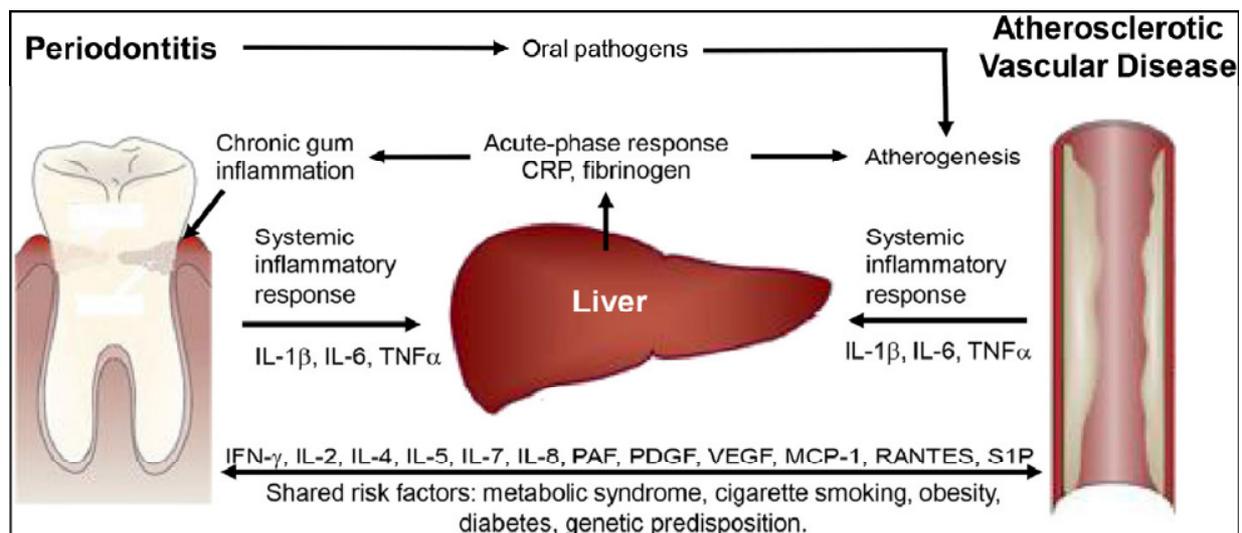
NEU5GC ist der einzig wirkliche zu 100% unabhängige Risikofaktor.

MS-Patienten sollten unbedingt und ohne Diskussion Fleisch (NEU5GC) stehen lassen.

Wenn ein Patient sich dennoch dazu entscheidet, unbedingt das Rinderfilet weiter essen zu wollen, dann können wir seine MS-Krankheit eventuell verbessern, aber sicher nicht verschwinden lassen. Die Antikörper bei MS reagieren alle sehr empfindlich auf NEU5GC.

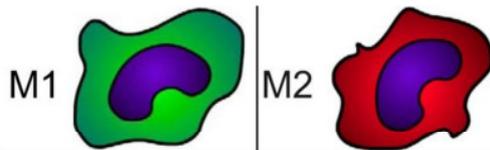
Ausser der Gabe von Vitamin D und K können wir noch spezifische Massnahmen, sog. "quick wins" ergreifen:

- **45 mg. / Tag Zink**, der Calcium Antagonist für PAD-4. PAD-4 hat eine Calcium Aktivierungsstelle und ein Zink Inaktivierungsstelle. Mit Zink können wir das PAD-4 wirklich abstellen, Zink deaktiviert.
- **200 mg. / Kg. / Tag Vitamin-C**, verantwortlich für die Oxidierung des Enzyms PAD-4. Jetzt kann ein «Chaperone Eiweiss» das PAD-4 mitnehmen und in das Endoplasmatisch Retikulum abgebrochen.

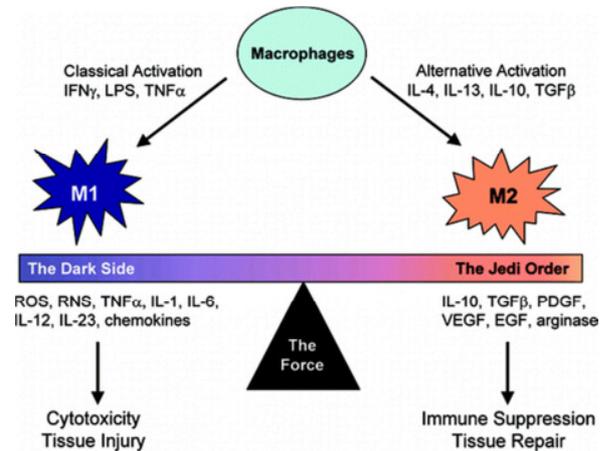


Atherosclerosis 241 (2015) 555e560

Two-way relationship between atherosclerotic vascular disease and periodontal disease. Atherosclerosis and chronic gum inflammation (periodontitis, induced by bacterial biofilm) cause a localized cytokine response. Interaction between atherosclerotic vascular disease and periodontal disease is mediated via systemic release of these locally produced pro- and anti-inflammatory cytokines and small signal molecules, such as platelet activating factor, eicosanoid inflammatory mediators and sphingosine-1-phosphate. Proinflammatory cytokines (IL-1b, IL-6, TNFα) induce production of C-reactive protein and fibrinogen in the liver, which lead to an acute phase response promoting atherogenesis and periodontitis. Oral pathogens entering the body via blood and lymph may get trapped at atherosclerotic lesion sites, thus providing a second inflammatory stimulus and inducing atheroma formation and thrombosis. Risk factors shared between both diseases (metabolic syndrome, cigarette smoking, obesity, diabetes, genetic predisposition) are also thought to be related to increased systemic inflammation. Abbreviations: CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; IFN, interferon; MCP, monocyte chemoattractant protein; PAF, platelet activating factor; PDGF, platelet-derived growth factor; RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; S1P, sphingosine-1-phosphate; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.



	M1	M2
Polarizing stimulus	IFN- γ , LPS, IFN- γ +LPS	IL-4, IL-13, I α , IL-10, GC, GC+TGF β
Phenotype	Proinflammatory	Anti-inflammatory
In vitro morphology	Round/oval	Elongated, fibroblast-like
Products/Markers	TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, CXCL10, pSTAT1, MMP9	IL-10, TGF β , CCL17, CCL22, CD163, CD206, pSTAT3/6
Phagocytic activity	High	Low
Antigen presentation	High	Low
Arginine metabolism	iNOS: Arginine \rightarrow NO	Arg1: Arginine \rightarrow Ornithine
Antibacterial capacity	High	Low
Effect on tumors	Tumoricidal	Protumorigenic



Ein frustrierter Patient, der nicht findet, was er sucht, wird **böse**. Eine frustrierte Bosheit endet in **Angst**, wenn das wieder frustriert, dann wird er **panisch**. Ein panischer Patient produziert Panik-spezifische Stresshormone wie: **Prolaktin (muss das hier kein Morphin sein??)**, **Endorphine** und **Oxytocin**. Diese 3 Hormone sind verantwortlich dafür, dass wir alles glauben, es ist der sog. "Verliebtheits-Cocktail". Wenn ein Spezialist behauptet, dass MS nicht heilbar ist, glauben die meisten Patienten das. Es "landet" in einem "blinden" Gehirn.

Nun werden wir den Patienten verkünden, dass es doch heilbar ist, ohne in einer Panik-Situation zu sein. Wenn wir das einem Patient erzählen, passen wir schon ein "Reframing" zu.

Als letztes brauchen wir natürlich eine "**Solution Focussed Brief Therapie**":

Lasse z.B. einen Patient(in) sich vorstellen, dass er morgens, wenn er wach wird und aufsteht, die MS-Krankheit vollkommen verschwunden ist. Wenn das der Fall wäre, was würde er dann in seinem Leben ändern?

Wenn du in die Ferien gehen würdest: Wen würdest du mitnehmen? Welche Kleider, Schuhe oder Mütze würdest du einpacken? ... Welche anderen Dinge? Welche anderen Vorbereitungen würdest du treffen? Welche Fluggesellschaft würdest du wählen? Was würdest du maximal für solch eine Reise zahlen? Was würdest du im täglichen Leben ändern? Würdest du mehr im Garten arbeiten? Mehr Zeit für die Kinder einplanen?

Patienten beschreiben dann die Situation, wie sie ohne die MS-Krankheit aussehen würde. Wenn Patienten damit anfangen, dann fängt die Heilung an. Die Heilung fängt nicht mit einer Änderung der Ernährung an, sondern mit der Beschreibung eines Lebens ohne MS. Das ist die **SFBT**.

Die Patienten sollten sich selbst sagen hören, welche Dinge sie täten, wenn sie bereits gesund wären. Der Governor of Health gibt die Zustimmung, die Krankheit zu beenden.

Citrullination

Citrullination or deimination is the conversion of the amino acid arginine in a protein into the amino acid citrulline. Enzymes called peptidylarginine deiminases (PADs) replace the primary ketimine group (=NH) by a ketone group (=O). Citrullination controls the expression of genes, particularly in the developing embryo. The immune system often attacks citrullinated proteins, leading to autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

Watermelon (*Citrullus lanatus* L.) contains abundant arginine and citrulline as free amino acids.

Nahrung als Impfung oder als Auslöser. Wassermelone als Citrullin-Quelle, 2.1 mg/Gramm.

Rheumatoid Arthritis, Inflammation and a Hint of Watermelon

Molecule that gives watermelon its characteristic taste attached to peptides involved in triggering Rheumatoid Arthritis inflammation

By Valerie Brown, Contributor | Saturday, May 27, 2017



Source: Steve Evans via Wikimedia Commons.
CC BY 2.0

Rauchen, Nickel, Blei und Cadmium aktivieren genau die Enzyme welche die **Citrullin Säure** bilden. All diese Schwermetalle sind Risikofaktoren.

Wir wissen nun, warum diese Schwermetalle Risikofaktoren sind. Sie sind keine „PAMP“ (**Pathogen-associated molecular patterns**) und deshalb können sie nie selbst eine Autoimmunkrankheit auslösen. Schwermetalle können eine LGI auslösen aber kein AID. Schwermetalle aktivieren Enzyme, welche **Citrullin** produzieren. Dadurch werden bei uns „citrullinierte Eiweiss“-Antikörper dagegen gebildet. Wie Polyarthritis.

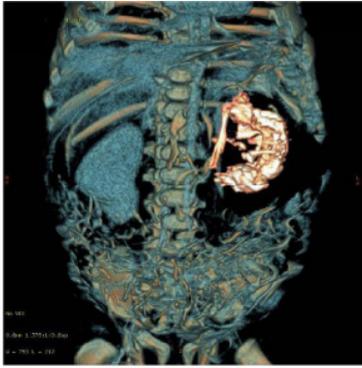
MS und auch Parkinson brauchen als unterstützende Therapie:

- Unterbrechung des “sedentary lifestyles”
- High Intensity Exercise! Es ist ein Fehler, wenn diese Patienten viel zu wenig belastet werden. Um etwas zurück zu bekommen, sollte das Nervensystem herausgefordert werden. Es sollte keine “freiwillige” Bewegung, sondern “forced movement” sein.
- Warum sollte es so etwas Schwieriges als Neoneurogenesis geben, wenn es nicht notwendig ist. Ohne Notwendigkeit passiert ohnehin nichts.

Wir wissen, dass unser Verhalten durch unglaublich viele verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Wir Menschen existieren nicht nur aus einer Entität, sondern aus mindestens sechs Entitäten. Wir haben Neuroparasiten, Brain-Mikroben, Darm-Mikroben, exogene Viren, endogene Viren, fremde Zellen, inprinted-Genes, etc.

Chimärismus: ein Mensch kann zwei Menschen sein.

Gangopadhyay et al. *Journal of Medical Case Reports* 2010, 4:96



Es gibt Menschen, die jeweils verschiedenfarbige Augen haben. Karen Keegan (She is her own Twin) wollte sich von ihrem Ehemann trennen. Vor Gericht äussert ihr Mann, dass er ihr nichts zahlen wird, weil er vermutet, dass die beiden Kinder nicht seine Kinder sind. Ein DNA-Test, der gemacht worden war, als Karen schwanger gewesen war, ergab, dass er der Vater war, sie aber nicht die Mutter!

Karen landete im Gefängnis und war davon überzeugt die leibliche Mutter beider Kinder zu sein. Nach der Geburt des dritten Kindes hat man direkt einen DNA-Test durchgeführt, welcher ergab, dass sie wieder nicht die Mutter war.

Nach der Entnahme von Oozyten aus ihren Eierstöcken gab es erneut eine Überraschung: es waren nicht ihre Oozyten, sondern die Oozyten ihrer nie geborenen Schwester.

Wir wissen jetzt, dass 1:8 Menschen **Chimärismus**

Wir können sogar die Blutgruppe von einer Schwester oder eines nicht geborenen Bruders haben.

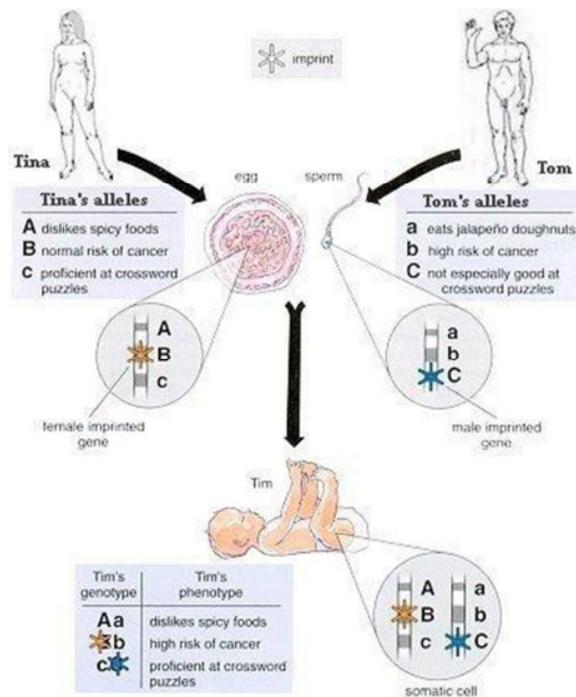
Diese verschiedenen Entitäten haben einen enormen Einfluss auf unser Verhalten.

Imprinted Genes

Das Phänomen, dass die Expression von Genen davon abhängen kann, von welchem individuellen Elternteil das **Allel** stammt.

Welches von beiden Elternteilen haben wir am meisten in unserem Kopf integriert? Männer sind fast alle durch die Mutter infiltriert. Der erste Sohn ist meistens nicht homosexuell, der zweite Sohn meistens auch noch nicht, aber je mehr Söhne die Mutter bekommt, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit für Homosexualität. In jeder Schwangerschaft «besucht» die Mutter das Kind und infiltriert immune Zellen im Gehirn ihres Kindes. Diese immunen Zellen nehmen natürlich die Y-Chromosomen und Eiweiss-Moleküle wahr. Wenn dann die Abwehrreaktion gegen diese Y-Chromosomen und Eiweiss-Moleküle gross ist, dann führt das zur Hemmung des Wachstums der INAH. Jungs infiltrieren auch viel mehr die Mutter als die Mädchen. Wenn Jungs die Mutter während der Schwangerschaft «besuchen», dann werden alle Organe «besucht». Nachher bleibt der Junge für immer in der Mutter. Wie auch die Mutter in ihren Söhnen bleibt. Es ist vielleicht auch deshalb verständlicher, dass es für eine Mutter viel schwieriger ist, sich von ihren Söhnen zu trennen als sich von ihren Töchtern zu trennen.

Diese **Imprinting Genes** üben dann auch einen grossen Einfluss und Konsequenz in der Psychologie und Psychiatrie aus. Wir sollten uns wirklich fragen, weshalb Menschen manchmal 10 Jahre lang vor Gericht gegen ihre Eltern kämpfen. Sie sind nämlich für immer in uns.



Es gibt unglaublich viele Neuro-Parasiten, Helminths, Protozoen etc. Ein Beispiel ist z.B., was Robert Sapolsky schon 2004 gemeldet hat; "it's time for a bit of humility" (es ist Zeit für etwas Bescheidenheit): es gibt Mikroorganismen die unser neurales System so manipulieren können, dass wir dadurch über keinen freien Willen mehr verfügen.

Verschiedene Parasiten können sich nur in Männern fortpflanzen, leben aber in einer weiblichen Krabbe. Dieser Parasit lässt dann die weibliche Krabbe die männliche Krabbe verletzen damit er durch Blutkontakt in diese männliche Krabbe gelangt und sich nun dort dann wieder vermehren kann. Die weibliche Krabbe kann nichts dagegen machen; sie hat hier keinen freien Willen.

Die **Toxoplasmose** ist für uns ein interessanter Neuro-Parasit (*Toxoplasma gondii*). Eine mit Toxoplasmen infizierte Ratte verliert durch diesen Parasiten ihre angeborene Angst vor Katzen und kann sich sogar durch den Geruch von deren Urin sexuell gereizt fühlen.



Da die Katze sich nicht sexuell von der Ratte angezogen fühlt, wird sie gefressen. Dadurch kann die Toxoplasmose nun auf den neuen Wirt überspringen. Das gleiche Schicksal ereilt die Katze, die dann die Nähe zu einem Menschen sucht, wo der Erreger erneut den Wirt (Mensch) wechseln und dort nur im Gehirn überleben kann,

Beim Menschen ist Toxoplasmose mit Arbeitsplatz- und Verkehrsunfällen assoziiert (möglicherweise, weil sie die Aufmerksamkeit verringert und die Reaktionszeit verlängert) und geht mit Depressionen, Suizid, Persönlichkeitsveränderungen und verschiedenen psychischen und neurologische Erkrankungen wie bipolaren und Zwangsstörungen einher.

Hsu, P.-C., Groer, M., & Beckie, T. (2014). New findings: Depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 26, 629–637. doi:10.1002/2327-6924.12129

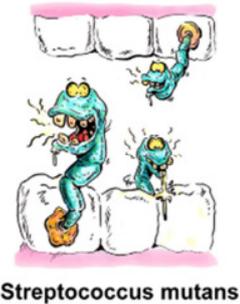
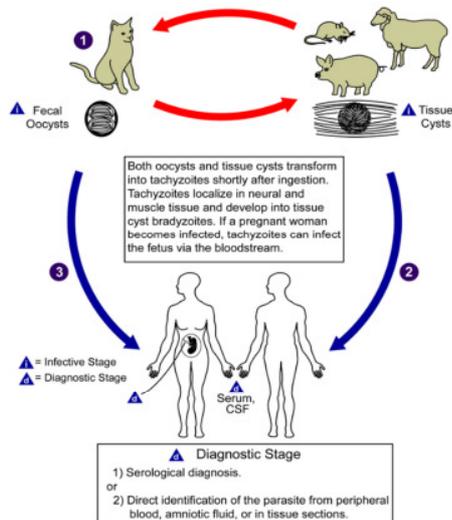
Infizierte Menschen entwickeln möglicherweise eine Neigung zu einem erhöhten Risikoverhalten und Anzeichen von Schizophrenie.

Dopamin = 7-mal höher als bei der Kontrollgruppe.

Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2011). The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS ONE*, 6(9), e23866. doi:10.1371/journal.pone.0023866

Dopamin auf sexueller Ebene bedeutet eine erhöhte Libido, Lust auf Sex. Dies ist schlau, denn nur so kann sich die Toxoplasmose weiter vermehren. Für verschiedene Menschen ist es ratsam, sich testen zu lassen, ob sie dopaminerg- oder toxoplasmonerg sind.

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)



Sogar unser Geschmack wird durch unser Mikrobiom bestimmt.

“Wir essen was sie wollen!” Unsere Geschmacksrezeptoren werden durch unsere Darmflora dominiert.

Streptococcus mutanz lässt uns den Bittergeschmack nicht schmecken, weil diese Bakterien durch die Bitterstoffe in unserer Nahrung getötet werden. Sie machen unsere Bittergeschmacks-Rezeptoren so empfindlich, dass wir Bitterstoffe abwehren. Andere Pathogene lassen und Süßigkeiten essen.

Alcock. Bioessays 36: 940-949, 2014

The Neurotropic Parasite *Toxoplasma Gondii* Increases Dopamine Metabolism

Abstract:

The highly prevalent parasite *Toxoplasma gondii* manipulates its host's behavior. In infected rodents, the behavioral changes increase the likelihood that the parasite will be transmitted back to its definitive cat host, an essential step in completion of the parasite's life cycle. The mechanism(s) responsible for behavioral changes in the host is unknown but two lines of published evidence suggest that the parasite alters neurotransmitter signal transduction: the disruption of the parasite induced behavioral changes with medications used to treat psychiatric disease (specifically dopamine antagonists) and identification of a tyrosine hydroxylase encoded in the parasite genome. In this study, infection of mammalian dopaminergic cells with *T. gondii* enhanced the levels of K⁺-induced release of dopamine several-fold, with a direct correlation between the number of infected cells and the quantity of dopamine released. Immunostaining brain sections of infected mice with dopamine antibody showed intense staining of encysted parasites.

Based on these analyses, *T. gondii* orchestrates a significant increase in dopamine metabolism in neural cells. Tyrosine hydroxylase, the rate-limiting enzyme for dopamine synthesis, was also found in intracellular tissue cysts in brain tissue with antibodies specific for the parasite encoded tyrosine hydroxylase. These observations provide a mechanism for parasite-induced behavioral changes. The observed effects on dopamine metabolism could also be relevant in interpreting reports of psycho behavioral changes in toxoplasmosis-infected humans

Auch wird endlich akzeptiert, dass Übergewicht ansteckend ist. Wir dachten, dass Übergewichtige eine soziale Imitation wäre, heute wissen wir, dass es Pathogene sind und eine Flora weitergegeben wird.

Wenn eine Mutterratte mit sehr fettiger Nahrung aufgezogen wird, bekommt sie sehr unangenehme, unsoziale Junge. Gibt man diesen jungen Ratten jedoch nur ein Bakterienstamm, die **Lactobacillus reuteri**, dann verändern sich wirklich alle jungen Ratten erneut in sehr nette, soziale Wesen.

Um die Neurodegeneration verstehen zu können, sollten wir uns viel mehr Gedanken machen. Wir sollten uns fragen, weshalb unser Gehirn angegriffen wird. Sind es Pathogene, die Darmflora, Toxoplasma oder was es unsere Mutter? Bestimmte Bakterien bestimmen über unsere Lernfähigkeit, unsere Konzentration und unsere Entscheidungsfähigkeit.

Das Bakterium **Akkermansia muciniphila** wird für Autismus verantwortlich gemacht. Kinder mit Akkermansia Muciniphila produzieren sehr viel **Propionsäure**, aber Akkermansia Muciniphila hilft auch gleichzeitig gegen die Entstehung von Übergewicht.

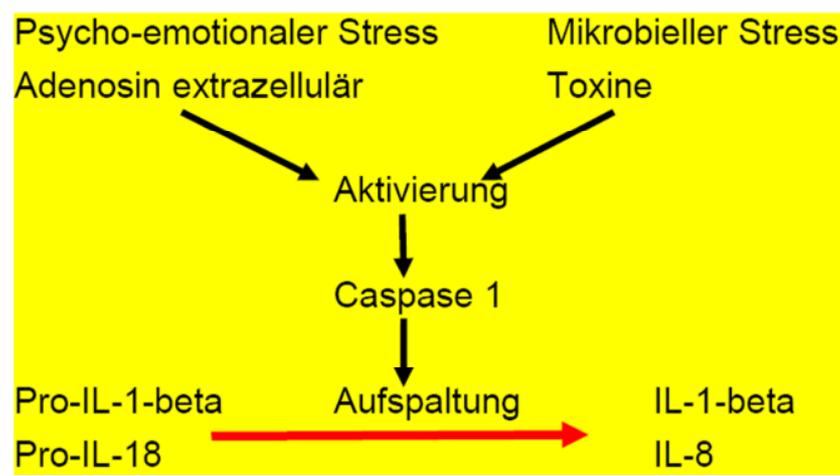
Wir können in der Zukunft wirklich ein typisch Parkinson Flora, Autismus Flora, ein Depression Flora erkennen. Fast jede Krankheit ist mit spezifischen Pathogenen, Viren etc. verbunden.

Unser westlicher Lebensstil ist verantwortlich für unser Mikrobiom, welches wiederum für Neuro-Entzündungen verantwortlich ist.

Propionsäure gibt einen FFAR-2-3 Reiz, bei einer optimalen Menge bedeutet dies Anti-Entzündung, bei zu viel oder zu wenig bedeutet dies Entzündung.

Wir müssen lernen, zu verstehen, wie eine psychogene Entzündung ausgelöst wird. Mikrobieller und psycho-emotionaler Stress aktivieren in unserem Hypothalamus die **Caspase-1**, welche für die Aufspaltung von Pro-Interleukin-1 β und Pro-Interleukin-18 verantwortlich ist, wodurch IL-1 β und IL-18 aktiviert werden.

Das „Inflammasom“ = der Zusammenhang zwischen immunogener und psychogener Neuroinflammation anhand des Mikrobioms



MS Patienten könnten MS bekommen haben, weil der letzte "Tropfen" psychogen war. Wenn der letzte Auslöser von psychogener Art ist, dann ist dieser nicht immunologisch zu lösen.

Ein Beispiel ist einerseits das **chronic fatigue syndrom (CFS)** und andererseits die **Fibromyalgie**. Bei beiden Krankheiten gibt es ein LGI und eine Hypothalamus Entzündung, aber es sind nicht die selben Krankheiten.

Das CFS reagiert überhaupt nicht auf Entzündungshemmer während Fibromyalgie sehr gut darauf reagiert. Dies macht CFS eindeutig zu einer psychogenen Krankheit und Fibromyalgie zu einer immunogenen Krankheit.

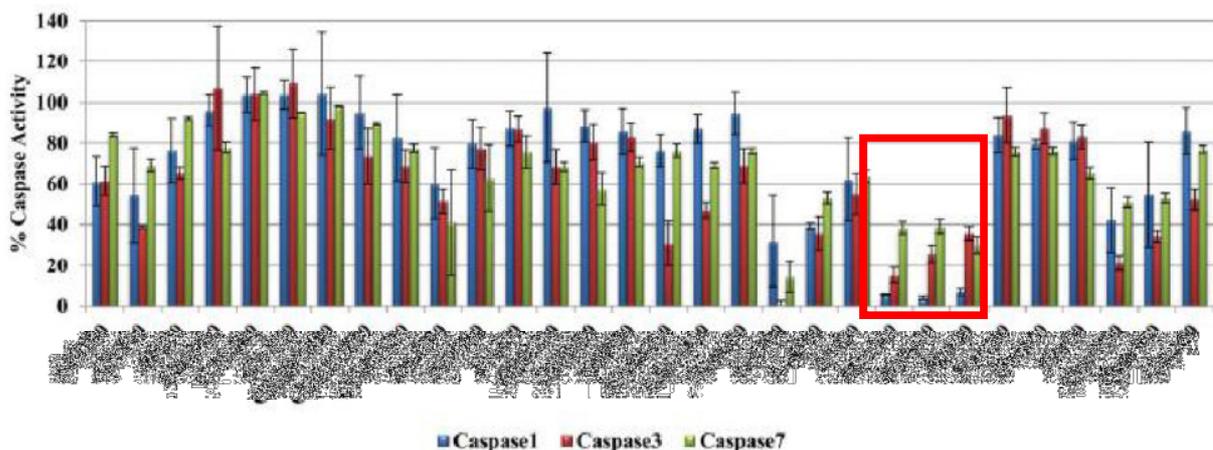
Auch wenn wir bei CFS Patienten oft einen offenen Darm (leaky gut) sehen, können alle peripheren Therapien die Krankheit nicht heilen. Eventuell verbessern, aber nicht heilen. CFS sollten wir auf der psychogenen Ebene therapieren.

Patienten mit Fibromyalgie sollten auf immunogener Ebene behandelt werden. Auch wenn diese Patienten oft in frühen Lebensjahren mit sexueller Misshandlung konfrontiert wurden, so ist der Auslöser doch immunogen und nicht peripher. Der schlussendliche Auslöser bei CFS ist zentral.

Es ist wichtig, sich klarzumachen, dass der "Pathway" bei beiden Krankheiten der gleiche ist. Es gibt keinen Unterschied: psychogener wie auch peripherer mikrobieller Stress können beide eine Neuro-Entzündung auslösen.

Wir können Patienten mit Caspase-Hemmern den Caspase-Pathway im Hypothalamus hemmen.

Caspase-1-Hemmer – Myricetin - Waldbeeren



[White. Food Cham. 2012 April 15;131\(4\):1453-1459](#)

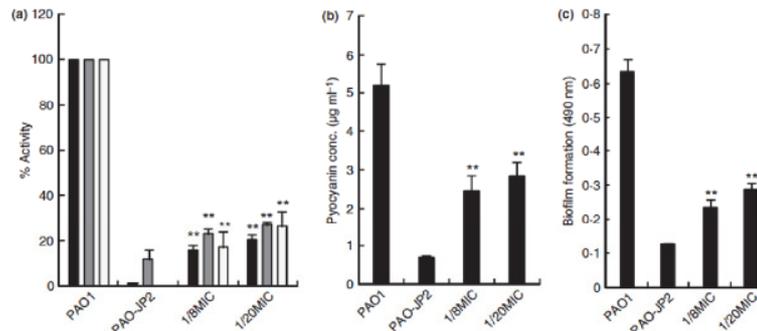
Für Patienten mit neurodegenerativen Krankheitsbildern ist es besser, die mikrobielle Stress-Belastung mit dem Unterbrechen von "Quorum Sensing Fähigkeiten" zu lösen.

Salmonella kann nur eine Infektion auslösen, wenn genügend Salmonella Bakterien vorhanden sind. Das HIV Virus kann die Krankheit nur auslösen, wenn die Menge an Viren ausreicht.

Eine der Therapien, die wir unbedingt nutzen müssen, ist es, dafür zu sorgen, dass die Pathogene, Parasiten oder die Bakterien die "Quorum Sensing" Grenze nicht erreichen können.

Vitamin C kommt wieder in die Wissenschaft zurück. Leider ist Vitamin C in den letzten Jahren ein wenig in Vergessenheit geraten.

Vitamin C hemmt das "Quorum sensing" von *Pseudomonas aeruginosa* – selbst in sehr geringer Dosis.



El-
of Applied Microbiology 117, 1388-1399 2014

Mowafy. Journal

Wenn dann die mikrobielle Belastung verringert wird und wir die Caspase hemmen können, sehen wir, dass der Darm auf einmal eine grosse Menge an Krankheitsbildern erneut unter Kontrolle bekommen kann.

Wichtige natürliche Caspase-Hemmer

Highlights

- flavonoids induce cytotoxicity and apoptosis in cancer.
- flavonoids inhibit caspase activity *in vitro* and *in vivo*.
- flavonoids are selective inhibitors of specific caspases.
- flavonoids may be used to development specific small molecule caspase inhibitors.
- caspase inhibitors can be used as novel therapeutic strategies.

Caspase-1 (Casp1) induziert den natürlichen Selbsttod (Apoptose). Caspase-Hemmer sind dann auch Anti-Krebs, *in Vitro* und *in Vivo*.

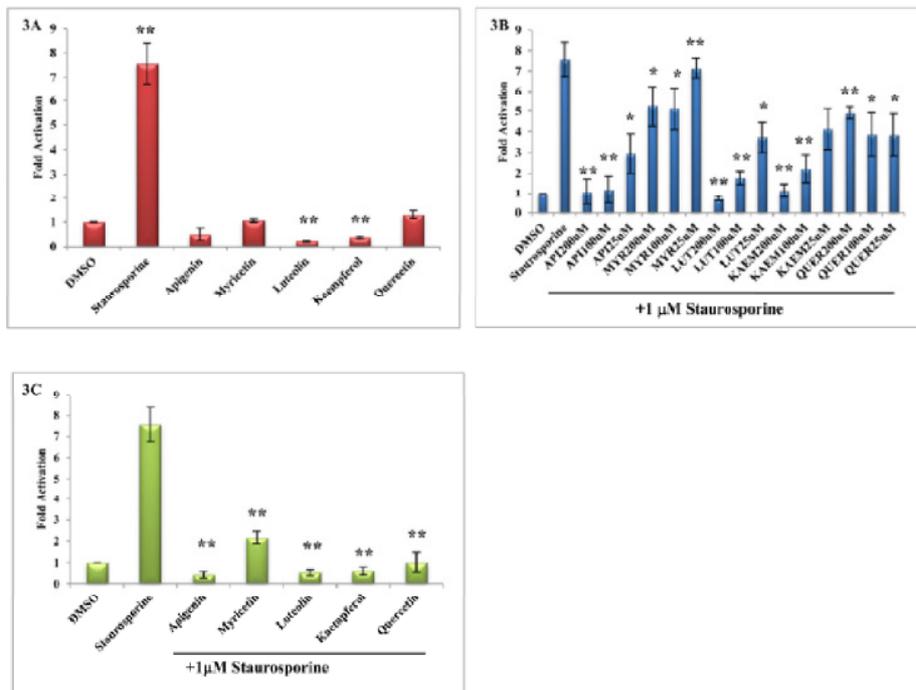
Bestimmte Flavonoide hemmen bestimmte Caspasen und wir können sie nutzen, um bestimmte Caspasen z.B. im Gehirn zu hemmen.

Caspasen-Inhibitors gehören bald zur medizinischen Zukunft.

Beispiele von Flavonoiden als sehr starke Caspase-Hemmer sind z.B. **Kampferöl**, **Luteolin**, **Apigenin** und der starke Caspase Hemmer **Myricetin**, genau die Nahrungsmittel die wir unseren Patienten empfehlen. Diese Substanzen kommen hauptsächlich in verschiedenen Kräutern wie Petersilie und Thymian vor. Aber die allerstärksten Caspase-Hemmer sind die **Waldbeeren** wie z. B. die Brombeere, schwarze Beeren. Alle Beeren die **Myricetin** enthalten. Die Menge die wir an **Luteolin** essen sollten, ist nicht essbar und kann darum nur medikamentös genutzt werden.



In vielen Beeren kommen nebenbei noch viele **Tannine** vor was die Schleimhautpassage für Infektionserreger erschwert.



White. Food Chem. 2012 April 15; 131 (4): 1453-1459

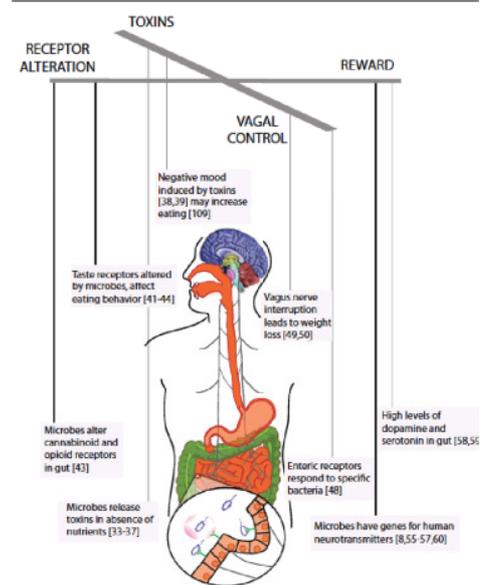
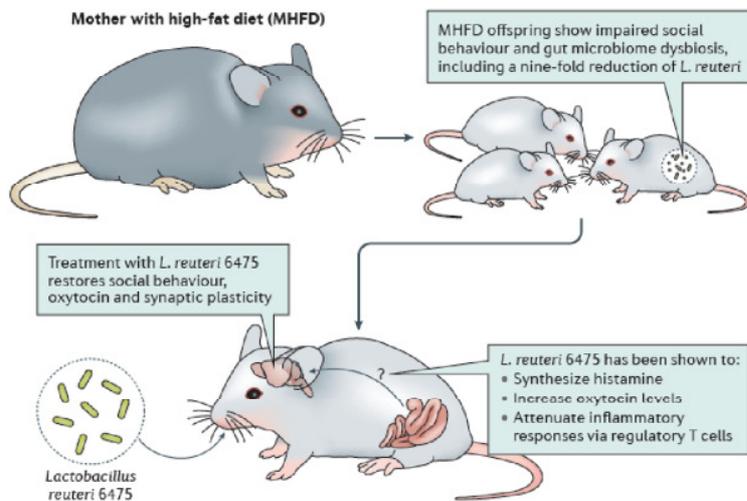


Figure:

Schematic outlining the results of Buffington et al. In their model of deficits in social behaviour and synaptic plasticity in the offspring of obese mice, the abundance of *Lactobacillus reuteri* in the offspring gut microbiome was reduced nine-fold. Alterations in oxytocin, social behaviour and synaptic plasticity were restored after treatment with *L. reuteri* 6475, and similar restoration occurred after intranasal oxytocin administration. Others have shown that *L. reuteri* 6475 can synthesize histamine, increase oxytocin levels, and is highly immunoregulatory. Could this be the mechanism to further explain the results obtained?

Microbiota and behaviour: visiting the sins of the mother.

Maternal obesity has been linked to neurodevelopmental disorders in offspring but the underlying mechanisms are unclear. Buffington and colleagues now provide causal evidence linking maternal diet, gut microbiota and the central nervous system, highlighting key components of gut–brain signalling and indicating that a probiotic might relieve behavioural abnormalities.

Unsere damaligen historischen Stressfaktoren haben uns - wie die heutigen psycho-emotionalen Probleme - auf diese gleichen Reaktionen programmiert.

Alle kurzfristigen Stressfaktoren, die unsere immunologische Aktivität erhöhen, waren früher nur von Vorteil. Heute ist diese unglaublich pro-inflammatorische Möglichkeit eine evolutionäre Narbe.

Wir sollten uns bewusst werden, dass für die Neuro-Degenerativen Krankheitsbilder nie ein evolutionäres Ziel gesetzt worden ist. Die Tatsache, dass wir es doch bekommen können, ist auf unseren evolutionären Möglichkeiten begründet. Unsere heutigen Krankheiten sind eigentlich eine Narbe von unseres damaligen Lebens.



Wir sollten uns bewusst werden, was unser "Governor of Health" für uns bedeutet. Warum werden z.B. verschiedene Personen nie krank? Nicht krank sein bedeutet, dass sie keine Symptome zeigen und dass sie vom Governor of Health keine Zustimmung bekommen haben, um krank zu werden. Leider bekommen dann solche Menschen ab dem 50. Lebensjahr auf einmal Krebs.

Es ist darum wirklich gut, auch einmal richtig krank zu werden und hohes Fieber zu haben, dies ist ein Zeichen von Gesundheit. Viele unserer Patienten haben fast nie Fieber, da sie keine Zustimmung dafür bekommen haben. Es ist ein Zeichen, **nicht** gesund zu sein.

Omega-3 Fettsäuren geben auch Zustimmung für Lösungen. Omega-3 Fettsäuren haben ihre eigenen FFAR-4 und wenn sich das Omega-3 dort anheftet, wird **β-Arrestin** freigesetzt welches mit CAP-1 ein **Dipeptid** bildet. CAP-1 welches normalerweise für die Aktivierung von TAB-1 verantwortlich ist, was normalerweise wiederum für die Entzündungsreaktion verantwortlich ist.

Weil jetzt aber **“Arrestin”**, durch Omega-3 DHA diesen Prozess unterbricht, kann die Entzündung doch rechtzeitig beendet werden.

Wenn jetzt im Hypothalamus die FFAR-4 durch die Omega-3 FA besetzt (“arrested”) wird, bekommt der Hypothalamus die Information, eine Lösung durchführen zu dürfen!

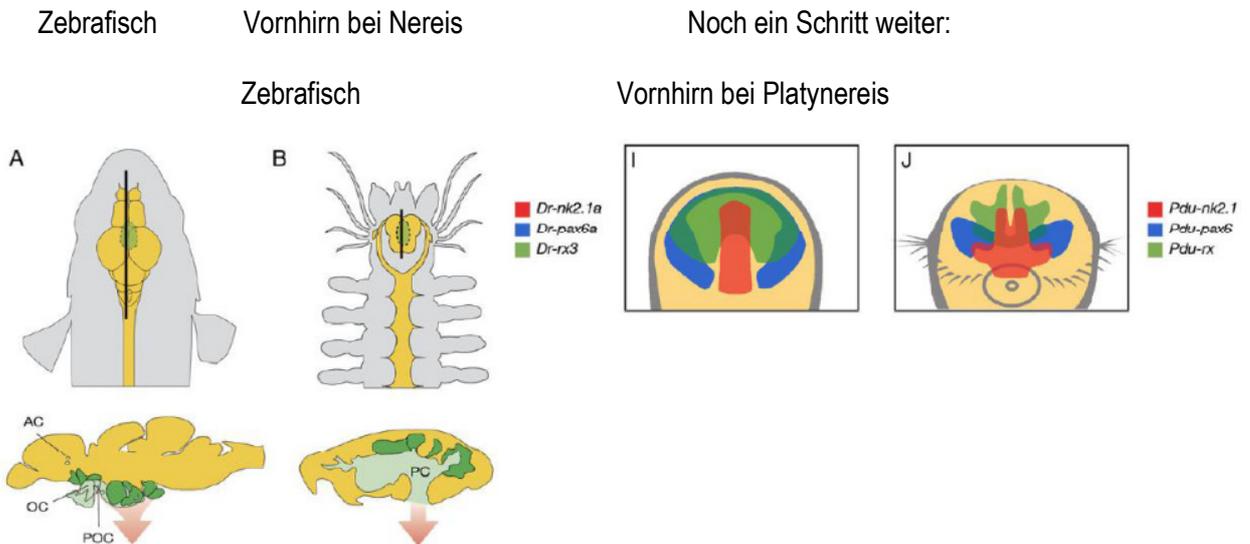
Die Funktion des Hypothalamus ist wirklich etwas Spektakuläres.

Wie ist unser Hypothalamus entstanden?

Der Borstenwurm **Platynereis dumerilii** produziert die gleichen Hormone wie Wirbeltiere. Er besitzt weder Knochen noch einen Hypothalamus, aber er produziert schon alle Hypothalamus -und Hypophysen-Hormone, die alle Wirbeltieren produzieren. Er produziert diese Hormone in seiner Haut und seinem Darm. Auch wir produzieren alle Hormone und Neurotransmitter in unserer Haut und **fast** alle im Darm. Wir haben damit nicht nur einen Hypothalamus im Gehirn, sondern auch in anderen Körperteilen wie in unserem Darm.

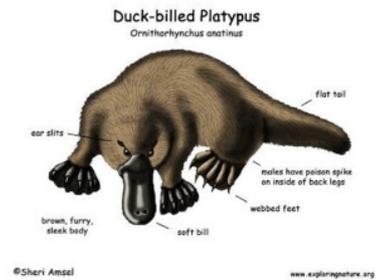
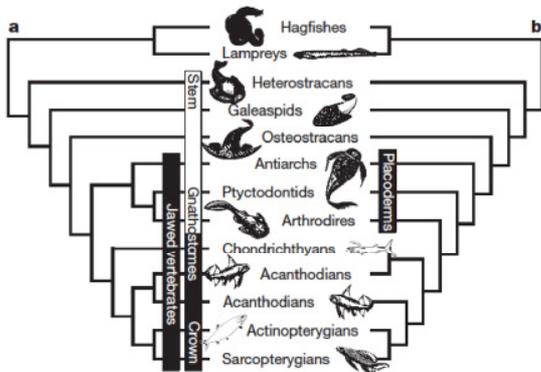


Der Hypothalamus als Kontrollzentrum zwischen Gehirn und dem peripheren Körper.



Tesmar. Cell 129, 1389-1400, June 29, 2007

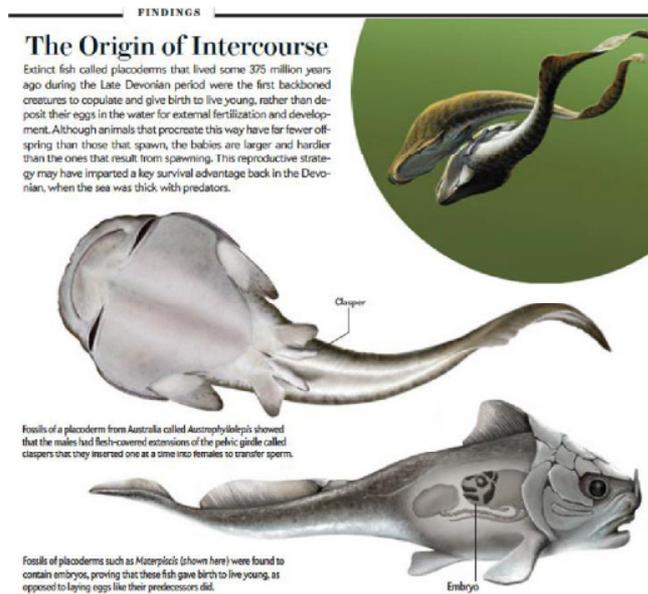
Der Platypus, der in Australien lebt, hat auch schon eine Art Hypothalamus entwickelt.
Mit Knochen und Kiefer entwickelte sich auch der Schädel.



Knochen sind eine direkte Folge der Notwendigkeit der Fortpflanzung.

Plakoderm: erstes Tier mit Kiefer und Knochen. Die Eiszeit hat eine Metamorphose hervorgerufen, der wir den Hypothalamus zu verdanken haben.

Long. Scientific American 2011



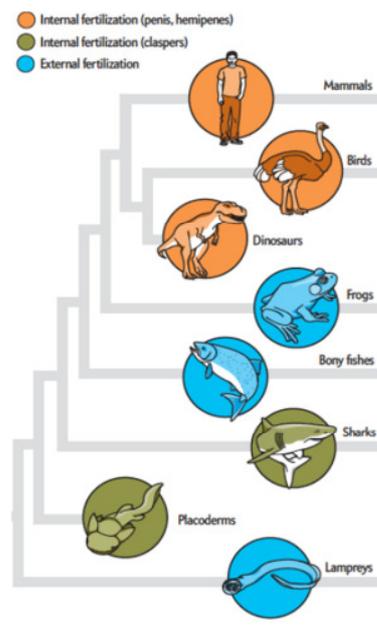
Die Hormone waren schon vorher da (also gab es bereits einige periphere „Achsen“). Mit dem Schädel kamen die inneren Organe und es wurde ein Organ zum Vermitteln benötigt. Eine „Uhr“ entstand (SCN) und alle weiteren zentralen Regelmechanismen.

Der Lampreys, ein Wurm ohne Cranium und die Entstehung der Säugetiere; das waren sicher „Adam und Eva“. Es gibt heute noch Politiker, die Lamprey-artige Kennzeichen haben.

Durch die Tatsache, dass sich immer mehr Organe entwickelt haben, brauchten wir langsam ein Organ, welches unser Gehirn mit diesen Organen verbinden konnte. Das ist nun unser Hypothalamus, der sich in den letzten 250 Millionen Jahren **nie** mehr verändert hat.

Nun haben wir einen fantastischen Hypothalamus mit einer Hypophyse, wobei eigentlich der Hypothalamus für alles verantwortlich ist. Damit können wir auch die Ursache vieler Krankheiten besser verstehen.

Hormone waren schon vorher da (also gab es bereits einige periphere “Achsen”. Mit dem Schädel kamen die inneren Organe und ein Organ zu vermitteln wurde benötigt. Eine “Uhr” entstand (SCN) und alle weiteren zentralen Regelmechanismen.



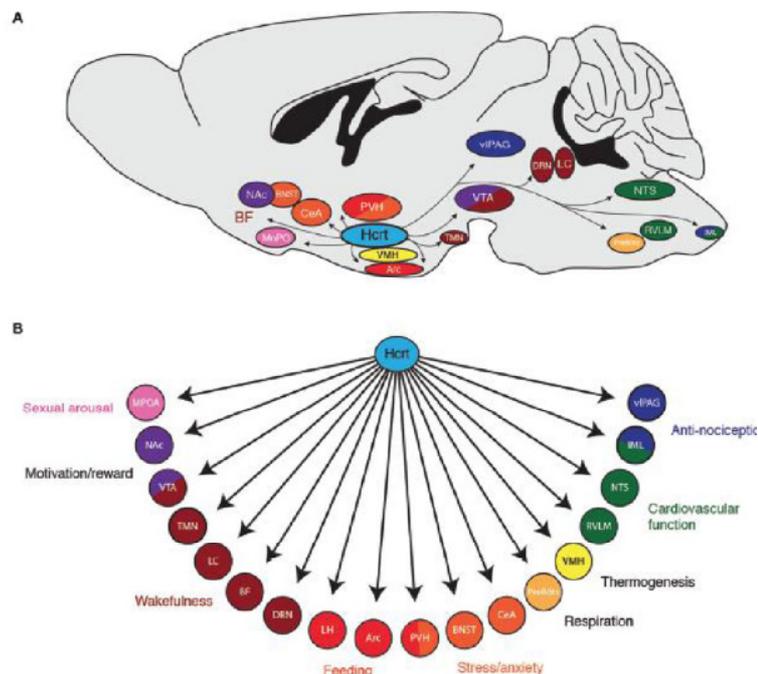
3 Kerne, um zu zeigen, wie eigenartig der Hypothalamus ist:

1. Der laterale Hypothalamus Kern

Einzigartige Verbindungen und EIN Hormon, das sich auszeichnet = das **OREXIN**. Das Hormon OREXIN, verantwortlich für HUNGER-, SEX-, AUFWACH-, STRESS-, SAUERSTOFF-, TEMPERATUR- und ANTISCHMERZ. Nur ein Kern der OREXIN produziert und ist verantwortlich für ALLE Lustgefühle. LIBIDO und HUNGER.

Bei diesem lateralen Hypothalamus, welcher natürlich mit allen anderen Hypothalamus-Kernen verbunden ist, können auch Fehlverbindungen entstehen, z.B. die Fehlverbindung zwischen Durst und Hunger. Ein Baby bekommt normalerweise seine Muttermilch wobei der Druck **hypo-osmolar** ist, es ist nämlich fast nur Wasser. Es ist viel mehr Wasser als Nahrung. Wenn ein Menschen-Kind weint, dann hat es öfters Durst als dass es Hunger hat. Wenn dieses Kind dann nun **hyper-osmolare** Kuhmilch bekommt, dann ist das vergleichbar mit einer Ente, bei der sich eine Fettleber entwickelt. Die Kinderärzte empfehlen immer (der Grund ist noch unklar), wenn ein Baby weint dann 120 ml Milch zu geben. Ungeachtet ob das Kind diese 120 ml möchte. Nach 2 Stunden weint das Kind wieder und bekommt wieder eine Flasche. Das arme Kind hat nur Durst, keinen Hunger. Warum sind die Ärzte davon überzeugt, dass Kinder kein Wasser trinken dürfen?

Regulierung fast aller homöostatischen Prozesse über **Hypocretine** = Orexin 1 und Orexin 2



2. N. Arcuatus mit u.a. das Agouti-related Peptid (Schmerz und Ernährung)

Besonders wichtig ist dieser Kern auch bei der Regulierung des Appetits und des Wachstums. Der Appetit wird durch die sich im Nucleus arcuatus befindlichen anorexigenen Peptide α MSH (α -Melanocyten-stimulierendes Hormon) und CART (Cocaine- and amphetamineregulated Transcript) gehemmt und durch die orexigenen Peptide NPY (Neuropeptid Y) und AgRP stimuliert. Diese Neuropeptide werden direkt proportional mit dem Leptinpegel im Blut ausgeschüttet. Wachstum wird durch die Ausschüttung von GhRH beeinflusst. Die Ausschüttung von Dopamin hemmt die Sekretion von Prolactin und somit die Milchsekretion.

Die Steuerung von Hunger wie auch die Hemmung von viszeralem Schmerzen liegt in einem gleichen Kern. Wenn Menschen diese Gefühle verwechseln, kann es sein, dass sie anfangen, mehr zu essen um die Malaise/ den Schmerz zu inhibieren.

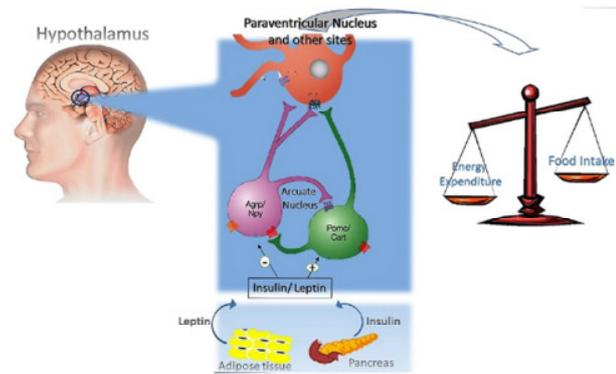
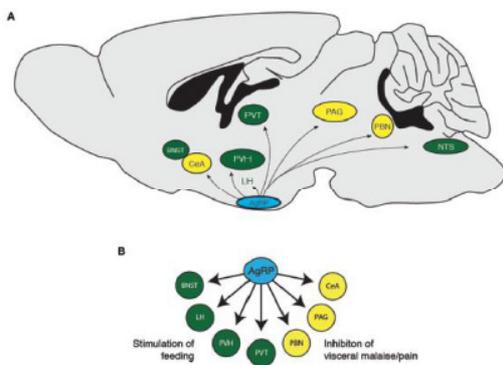


Fig. 1. Control of energy balance by hypothalamic leptin and insulin pathway. Leptin and insulin are released by the adipose tissue and pancreas respectively, on the hypothalamus; they inhibit AGRP/NPY and stimulate POMC/CART neurons. POMC/CART neurons send their projections to paraventricular nucleus and other sites and stimulate cessation of food intake and increase of energy expenditure.

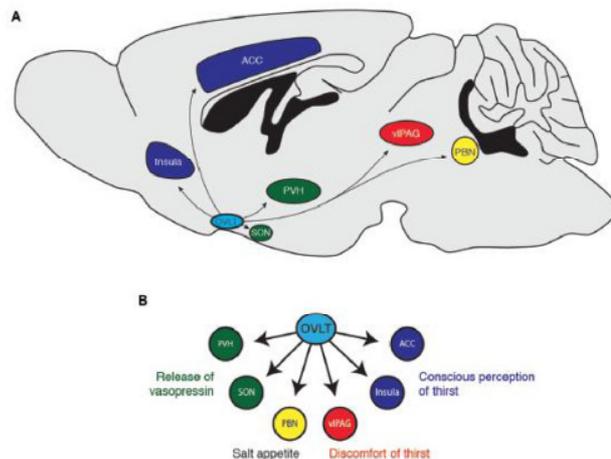
Graebner AK, Iyer M and Carter ME (2015) understanding how discrete populations of hypothalamic neurons orchestrate complicated behavioral states. *Front. Syst.Neurosci.* 9:111

3. Das Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT): Das Durstzentrum. Regulierung von Durst und Hunger

(Wikipedia....und Regulierung von Fieber (Endogene Pyrogene wie Interleukin-1 (IL-1) induzieren im OVLT die vermehrte Synthese und Expression der Cyclooxygenase 2 (Cox-2). Dieses Enzym synthetisiert aus Arachidonsäure unter anderem das Eikosanoid Prostaglandin E2 (PGE2).

Auch hier werden mehrere Empfindungen gleichzeitig ausgelöst, wie z.B. Lust auf Salz, Lust auf Wasser und das unangenehme Empfinden von Durst.

Haben wir Menschen wirklich noch ein Durstgefühl? Anstatt Wasser zu trinken, trinken wir Bier. Oder wir fangen an zu essen, um Salz zu bekommen.



Warum hat die Evolution zugelassen, dass es in unserem Hypothalamus leider viele Fehlverbindungen gibt? Die Evolution hat es damals zugelassen, weil es damals (leider?) noch kein Bier gab. Es ist eine "evolutionäre Narbe". Es sind die gleichen Narben, die auch für die Entstehung von Hypothalamus Entzündungen verantwortlich sind. Es sind die Entzündungen, die für Fehlverbindungen sorgen. Die evolutionäre Frage ist dann auch gleichzeitig, weshalb unsere Hypothalamus so anfällig für Entzündungen geworden ist.

Die Hypothalamus Entzündungen bedeuten:

1. Die Sättigung verschwindet
2. Kein Pathogen kommt mehr ins Gehirn hinein
3. Die HPA-Achse wird aktiviert und produziert:
 - a. ACTH, der stärkste Entzündungshemmer im Gehirn
 - b. Cortisol, der Entzündungshemmer in der Peripherie

Eine gute Hypothalamus Entzündung beendet wiederum eine Entzündung.

Es existierten aber evolutionär nur 3 wirklich physiologische Entzündungsfaktoren:

1. **Fruktose, früher durch den Verzehr von Honig oder reifem Obst**
2. **Durch - aber selten - hochkalorische Nahrung**
3. **Wenn die Nahrung sehr fettreich war**

3 Faktoren, die sehr geeignet waren, um eine hormetische Entzündung zu bekommen.

Heutzutage sind aber folgenden Faktoren verantwortlich für eine Hypothalamus Entzündung:

- Die ständige Verfügbarkeit von Nahrung
- Die Abwesenheit von sozialer Unterstützung, der «Donald Trump Effekt». Die Buschmenschen lassen sich durch die erfahrenen Stammesmitglieder führen.
- Und eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren wobei die Hypothalamus Entzündung zu neuronalem Stress und zu Insulin- und Leptin-Resistenz führt.

Es ist die Basis und die Entstehung von wahrscheinlich ALLEN chronischen und neurodegenerativen Krankheiten in unserer heutigen Gesellschaft.

Sind wir auf der Ebene unseres "Governor of Health" Insulin- und Leptin-resistent, bedeutet das, dass wir keine Lösungs-Zustimmung erhalten.

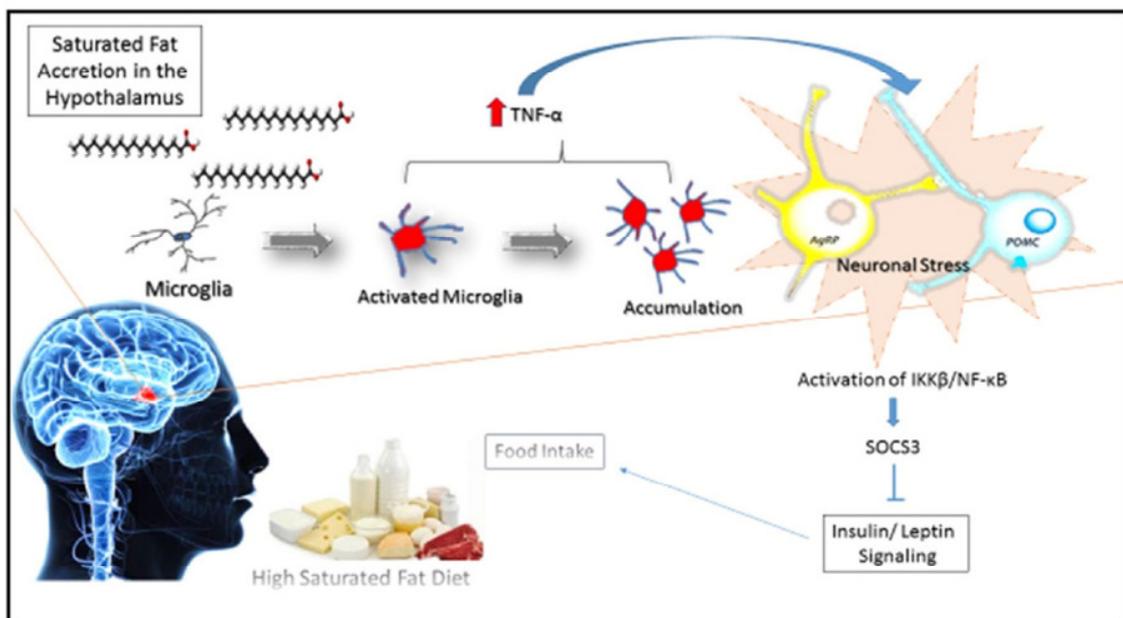
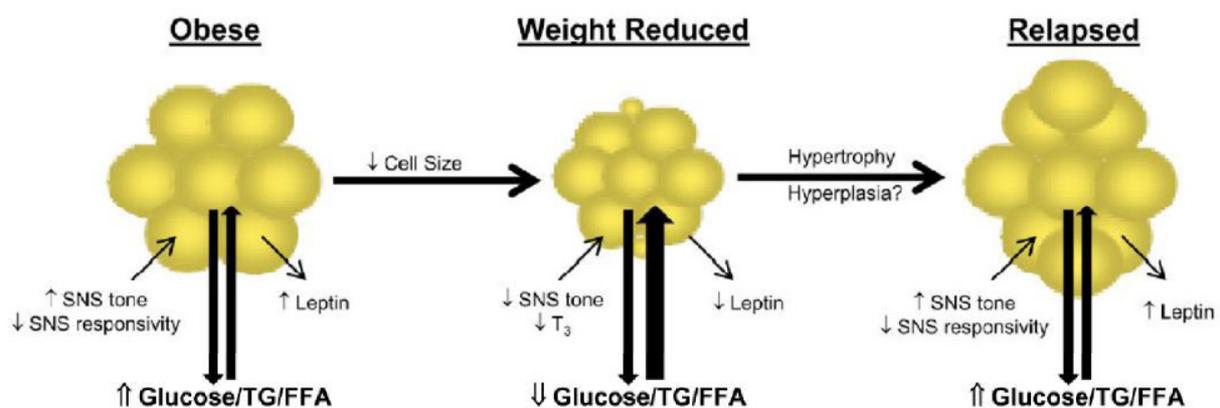


Fig. 2. Mechanism of hypothalamic inflammation induced by saturated fats leading to the disruption of appetite control. High-saturated-fat diet promotes saturated fatty acids accretion in the hypothalamus, resulting in activation and accumulation of microglia and increased TNF- α production, leading to neuronal stress. The activation of IKK β /NF- κ B leads to the expression of SOCS3, which inhibits leptin and insulin signaling, leading to increased food intake.

Wir sehen, dass sogar während der Schwangerschaft, wenn Frauen grosse Mengen an Nahrung und Transfetten verzehren, dies dazu führt, dass dies im noch ungeborenen Kind mit einer Hypothalamus Entzündung ein epigenetisches Programm hinterlässt, wodurch die Kinder später ständig Hypothalamus Entzündungen zeigen.

Letztendlich ist das dominante System in uns Homo Sapiens leider nicht mehr das Gehirn oder unser Immunsystem, sondern das metabolische System. Dieses metabolische System entscheidet schlussendlich, ob eine Entscheidung getroffen werden darf.

Die Fett – Hypothalamus-Achse



Maclean. Obesity reviews (2015) 16 (Suppl. 1) 45-54

Fallbeispiele von Krankheiten

Ein 35-jähriger Mann meldet sich mit neurogenem Schmerz in der rechten Schulter, welche schon seit Dezember 2016 existiert. Dieser Mann arbeitet als Polizist und nebenbei als Physiotherapeut. Er schläft schlecht, kann seinen Arm nicht ohne Schmerzen bewegen und kann kein Sport betreiben. Einige Jahre vorher hatte er die gleichen Schmerzen, aber in der anderen Schulter. Wieder acht Jahre vorher schmerzten ihn beide Ellbogen. Angefangen hat es aber im linken Ellbogen. Keinerlei manuelle- oder andere Behandlungen konnten diese Schmerzen lindern. Die jetzigen Schmerzen belasten ihn fest und er kann sich die Ursache nicht erklären.

Die Eltern haben sich scheiden lassen, als er 18 Jahre alt war. Auf Druck vom Vater hat er sich Arbeit suchen müssen. Er hat sich dann leidenschaftlich für den Beruf des Polizisten entschieden, hat aber nebenbei eine Ausbildung zum Physiotherapeuten angefangen.

Die Schmerzen in seiner linken Schulter dauerten 2 Jahre an und verschwanden in dem Moment, in dem seine Freundin ihn wegen eines anderen verlassen hat. Er befürchtet jetzt, dass ihn seine jetzige Freundin, mit der er seit Dezember zusammen ist, ebenfalls verlassen könnte.

Bei diesem Patienten hat die Abgabe von **PEA** nicht geholfen. Weil es in einem Ellbogen angefangen hat und nachher im zweiten Ellbogen wie auch erst in der einen Schulter und nachher in der anderen, nennen wir diese Symptomatik „**Spiegelschmerzen**“. Ein Vorteil von diesen Spiegel Schmerzen ist, dass man die Schmerzen schon kennt und dass sich der „Governor of health“ bewusst ist, dass etwas gelöst werden muss.

Dieser Patient hat psychogene und keine immunologischen Schmerzen und er kann seinen Beruf immer noch ausüben. Das Problem liegt oft im Verborgenen, nicht im Sichtbaren. Er versteht sich prima mit

seinem Vater, auch wenn es kein Geld gab. Er hat hart arbeiten müssen, um die Familie durchzubringen. Da seine damalige Freundin ihn verlassen hat und er Angst hat, dass nun mit seiner jetzigen Freundin wieder das gleiche passiert, waren hier 3 Fragen von Wichtigkeit:

- Warum liessen sich deine Eltern scheiden? Er gab an, dass das etwas Intimes ist.
- Warum hat dich deine Freundin verlassen? Auch das war etwas Intimes, bei Nachfrage gab er dasselbe an, wie bei der ersten Frage.
- Warum hast du Angst, dass deine jetzige Freundin dich auch verlassen wird? Wieder wegen des gleichen intimen Grundes?
- Dann folgte die Kernfrage: Wie oft bist du fremdgegangen und wie oft dein Vater? Er antwortete, dass sein Vater ständig fremdgegangen ist und er auch, aber bei seiner neuen Freundin hat er es „noch nicht“ gemacht.

Dann wurde er gefragt, mit welchem Gefühl er das gemacht hat: mit Scham oder Schuld? Er hat es mit sehr viel Scham getan. Kein Schuldgefühl, er nannte sich selbst einen richtigen Scheisskerl. Wenn es schuld gewesen wäre, dann hätte dies zu einem **egosyntonischen** Gefühl (das andere ist **egodystonisch**) geführt. Schuld bedeutet, dass man etwas falsches getan hat, das reparabel ist. Schuld hätte seinen Schmerz nicht bei ihm ausgelöst.

Scham bedeutet für ihn, dass er persönlich nichts Falsches gemacht hat, es ist sein Moralitätsgefühl, aber in den Augen der Gesellschaft ist es falsch.

Für ihn war es nicht falsch, aber er hat gesehen, was es mit seinen Eltern gemacht hat. Scham und keine Schuld und damit die Gefahr, dass er bald wieder fremdgeht. Er hat nicht das Gefühl, dass er etwas ändern sollte.

Dadurch, dass er es zu seiner eigenen Moralität machte, entwickelte sich bei ihm aus dem Schamgefühl ein Schuldgefühl, wodurch er sein Verhalten ändern konnte. Er hat seine Ex-Freundin angerufen und sich bei ihr in aller Form entschuldigt. Sein Schmerz hat sich danach gelöst.

Es macht für den Prozess keinen Unterschied, ob der Schmerz psychogen oder immunogen ist. Es ist aber wichtig, einen Unterschied zwischen psychogenen, immunogenen oder metabolen Schmerzen zu machen. Ein psychogenes Problem ist nämlich nicht immunologisch oder metabolisch zu lösen - und umgekehrt auch nicht.

Noch ein Beispiel bzgl. Scham und Schuld:

Herr Juan im Flugzeug, der immer, wenn man mit ihm redet, ein komisches und irritierendes Geräusch von sich gibt. So schlimm, dass es mal im Natel aufgenommen worden ist, um ihn die Aufnahme einmal hören zu lassen und ihn damit zu konfrontieren.

Er konnte es nicht glauben, dass er dieses Geräusch gemacht hat und hat es dann auch am Anfang verneint. Das bin ich wirklich nicht.

In diesem Fall war es erst Scham, da ihn niemand darauf aufmerksam gemacht hat. Nachher, durch die Veränderung in seiner Moralität, hat er sich schuldig gefühlt. Was gut ist, denn nun kann er sein Verhalten ändern.

“Mirror pains are reasonably common and we now know quite a bit about them. In response to your injury and all the circumstances surrounding it (e.g no explanations, failed treatment to date, work pressure etc etc) your nervous and immune systems; systems that know who you are and how to look after you, have determined that you could do with a bit more sensitivity, a bit more protection, so they have made some chemicals to do just this.

There are no fences in the nervous system, and we now understand that these chemicals can leak and spread around a bit and as a result activate and sensitise nerves on the other side of your spinal cord. When this happens, these nerves associated with the opposite side of your body, can start firing off powerful danger signals that your brain can use to construct a pain experience. It’s almost as if your brain wants to keep you doubly safe and has made twice as much of you hurt in order to really protect you! But don’t worry, we also know that this sensitivity will settle down – a good explanation, time and some healthy movement will all help.....”

Butler and Cocks in: Explain Pain 2013

Dieses Buch „Explain Pain“ von Butler and Cocks wird genutzt, um Menschen mit chronischen Schmerzen helfen zu können.

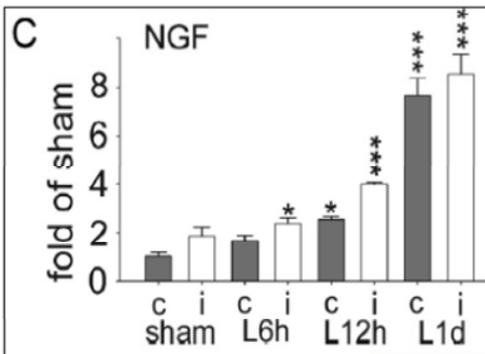
Wir kennen natürlich noch die DAMP`S (Danger Associated Molecular Pattern) and PAM`S (Pathogen Associated Molecular Pattern), aber wir haben auch „Security Receptors“. Wir sollten vielleicht Schmerzen nicht als „Angriff“ definieren, sondern eher als eine Art „Verteidigung“.

Das Gute an Spiegelschmerzen ist, dass man schon viel darüber weiß: „and we know quite a bit about them“. Dies hilft natürlich einem Patienten bei seinem „reframing“, auf der Suche nach Lösungen.

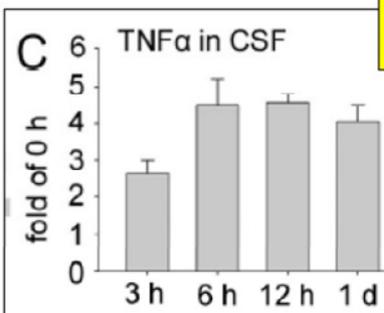
Der Patient mit Spiegelschmerzen sollte ein wenig sensibler werden, „twice as much/doubly safed“, um dafür zu sorgen, dass er nicht noch mehr verletzt wird. Eine gute Erklärung, etwas Zeit und Bewegung werden dafür sorgen, dass der Schmerz verschwindet.

Die Substanzen Neurotrophic Growth Factor (NGF) und TNF-a, durch infizierte und aktivierte Zellen produziert, befinden sich nach 24 Stunden schon auf der anderen Körperseite. Die Gliazellen haben es in diesen 24 Stunden freigesetzt wodurch die andere Seite schon aktiv geworden ist. Es dauert aber länger, bis die Schmerzen in der anderen Körperhälfte ebenfalls auftreten.

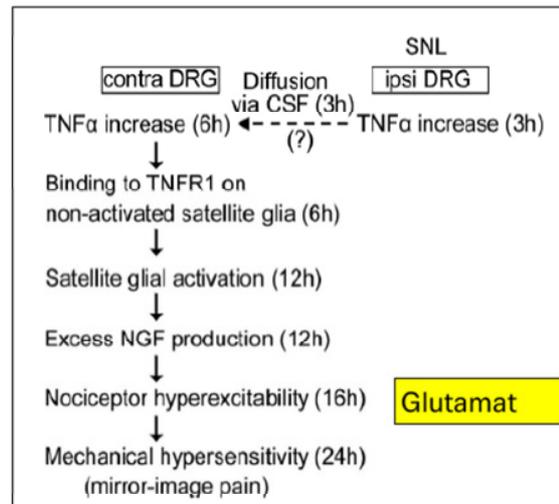
Spiegelschmerzen als Beispiel einer neurogenen Entzündung, die sowohl durch psychogene als auch immunogene Faktoren verursacht werden kann



Gebildet von der infizierten Zelle



Gebildet von der aktivierten Zelle



Glutamat

C.-F. Cheng et al. / PAIN 155 (2014) 906–920

PEA = Palmitoylethanolamid, ein endogenes **Cannabinoid**, ein zu 100% natürliches Heilmittel, als starker Entzündungshemmer von Gliazellen (Mastzellen). Ein ausgezeichnetes Mittel gegen neurogene Schmerzen als Ersatz für Morphine. Bei Neurodermitis ein bedeutungsvolles Mittel. Bei einem Karpaltunnelsyndrom sollte die erste Wahl PEA sein.

Professor Rita Levi-Montalcini (1909-2012, Italien) hat 1993 für die Entdeckung des Wirkmechanismus von PEA, den Nobelpreis gewonnen.



PEA wurde in mehr als 500 wissenschaftlichen Veröffentlichungen beschrieben.

PEA wurde 1957 zum ersten Mal beschrieben.

PEA wurde bereits von über einer Million Menschen auf der ganzen Welt eingesetzt.

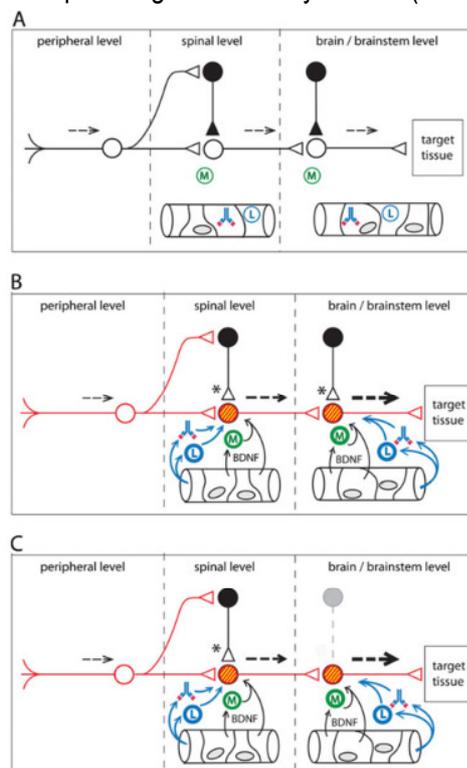
PEA kann mit anderen Produkten ohne Probleme in Kombination verwendet werden.

PEA ist eine natürliche Substanz.

PEA wird in unserem Körper produziert.

PEA ist in Lebensmitteln wie Fleisch, Eier, Sojabohnen und Erdnüssen zu finden.

Ein weiteres gutes Beispiel für immunogene Schmerzen ist z.B. die **Sudeck Dystrophie** (regionales komplexes Schmerzsyndrom/Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)).



Periphere oder zentrale Aktivierung von GLIA-Zellen durch die Bildung von **BDNF** und Freisetzung von **Glutamat** wodurch Schmerzen entstehen. Auf der peripheren Ebene gibt es eine Verletzung wobei auf spinaler und Gehirn-Ebene eine hohe Menge an BDNF freigesetzt wird. Dieser Reiz führt zu Wachstum und peripherer oder zentraler Aktivierung von Gliazellen wobei BDNF und Glutamat freigesetzt werden und Schmerzen entstehen können.

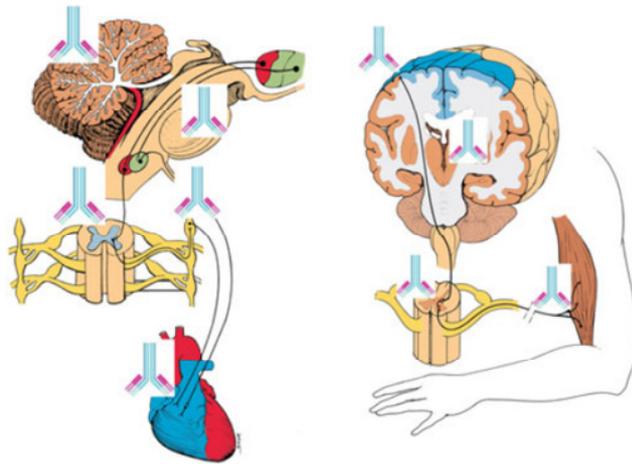
Aus einer banalen Fussverstauchung kann eine Sudeck Dystrophie entstehen. Unerklärbar auf peripherer Ebene und es sollte schon auf zentraler Ebene eine Neuroentzündung stattgefunden haben - unabhängig von der Ursache.

Fig.

A conceptual model for functional pathophysiology arising from neuroinflammatory tracks. Neuroinflammation leads to a loss of sensory gating, as well as excessive gain, in sensorimotor pathways.

- a. Normal sensory processing (dotted lines). GABAergic interneurons provide inhibitory tone at both first order and second order synapses. Non-activated microglia (M) lie in the CNS parenchyma. Leukocytes (L) and autoantibodies are present in the CNS vasculature.
- b. Peripheral injury initiates anterograde central sensitization. Microglial activation takes place in response to cytokines released at the terminals of injured primary afferents (first order synapse). Breakdown of the blood brain barrier (or the blood-spinal cord barrier) allows activated leukocytes and autoantibodies to extravasate into the parenchyma of the CNS, leading to autoimmune mediated neuroinflammation. Release of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) from plasma, endothelial cells, and activated microglia alter chloride homeostasis in postsynaptic neurons. Accumulation of intracellular chloride (yellow) results in synaptic conversion, changing GABAergic and glycinergic synapses from inhibitory tone to excitatory tone (Huberfeld et al 2007 Price et al. 2009; Cooper and Przebinda 2011). Sensory gating is lost at the first order synapse. Graded sensory transmission is lost within the neural circuit. Upregulation (red) of excitatory transducers (e.g. glutamate receptors) results in an increase in excitatory tone. Functional changes in the circuit result in a collapse of feedforward inhibition and filtering at the first-order synapse (pain gate in the nociceptive circuit) (Cooper and Przebinda 2011). Neuroimmune activation spreads to the second order synapse through the release of the cytokine CCL21 from the terminals of first order neurons (Saab and Hains 2009). Small sensory stimuli provoke large (thick dotted arrows) volleys in second order neurons.
- c. Central injury to the CNS can result in retrograde central sensitization via neuroimmune activation. Loss of inhibitory interneurons (grey outlines), either by autoimmune attack (e.g. Stiff-Person Syndrome) (Sandbrink et al. 2003; Rokocevic and Floeter 2012), or by metabolic crisis (e.g. hypoglycemia, hypoxia, or excitotoxicity), permanently reduces inhibitory tone in the sensorimotor circuit. These conditions, and/or the conditions illustrated in panel B, may contribute to post-traumatic dystonias, non-dermatomal pain distributions, autonomic, and /or somatovisceral disorders, in patients with autoimmune-mediated neuroinflammation, even after the initial neuroinflammatory event subsides

Bei Musikern, die oft 10 Stunden am Tag üben, sehen wir oft eine muskuläre Dystonie, ein Drama. Hände, die spontan verkrampfen, was häufig das Ende einer Karriere bedeuten kann. Die Entzündung breitet sich dann immer weiter, bis auf die motorischen Neuronen auf Rückenmarksebene, aus. Chronische Schmerzen, wo immer dann auch die Ursache liegt, sind eine Neuro-Entzündung des Gehirns. Die Entstehung von chronischen Schmerzen wird immer deutlicher.

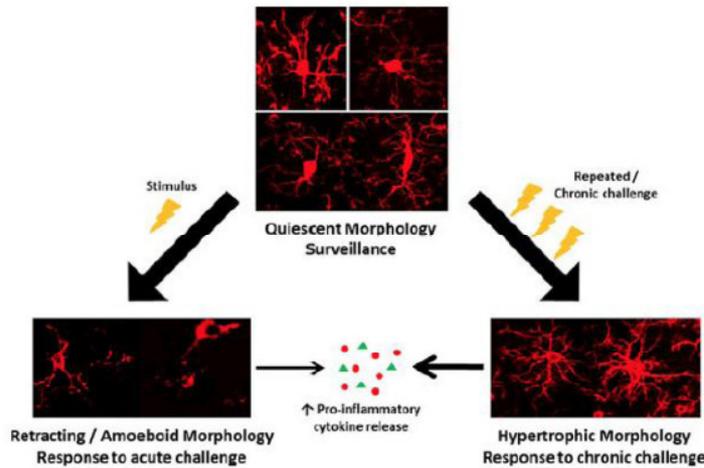


Schädigung eines peripheren Nervs.
Neuroinflammation auf Rückenmarksniveau
in motorischen Neuronen und weitere
retrograde Neuroinflammation zum
motorischen Kortex.
Cooper. J Neuroimmune Pharmacol (2013)

Potential autoantibody binding sites in CRPS patients for β 2AR (beta(2)-adrenergic receptor) and M2R (muscarinic 2 acetylcholine receptor) autoantibodies. (images modified from The Inner Man, Medical Illustrations Company LLC).

- a. β 2AR and M2R sites in the central nervous system and heart: β 2AR in cerebellum—(Reznikoff et al. 1986); β 2AR in reticular formation—(Culmsee 2009); β 2AR in sympathetic autonomic nervous system—(Katzung 2001), M2R in parasympathetic autonomic system and heart—(Katzung 2001) β 2AR also in astrocytes and microglia (Mantyh et al. 1995; Wang et al. 2010)
- b. M2R distribution in pyramidal motor pathway to skeletal muscles M2R in motor cortex and thalamus—(Levey et al. 1991) M2R in peripheral nerves—(Katzung 2001)

Die Aktivierung von chronischem Schmerz, peripher oder zentral, befindet sich immer im Dreieck mit unserem Gehirn, was zu Entzündung führt. Ständig wird BDNF freigesetzt und darum kommt es - je länger ein Schmerz andauert - umso mehr zu einer Selbstverstärkung des Schmerzes. Jede Aktivierung von glutaminergen Übergängen geht immer zusammen mit BDNF, damit entstehen Gedächtnisse, auch ein Schmerzgedächtnis. Im Neuroentzündungsprozess werden Wachstumshormone freigesetzt. Schmerz führt dadurch zu mehr Schmerz. Es ist kein psychologisches Problem, sondern ein Neuroentzündungsproblem.



Aktivierung über Stressmoleküle aktiviert das Inflammasom in Gliazellen, wodurch Caspase aktiv wird und die FF aktiviert werden.

Viele psycho-emotionale Faktoren können GLIA-Zellaktivität hervorrufen, was zu Schmerzsyndromen, Schizophrenie und weiteren Erkrankungen führen kann.

Brain region	Stressor	Effect on Iba-1	Species	References
Amygdala	Repeated social defeat	↑↑↑	Mouse	Wohleb et al. (2011, 2012)
	Chronic restraint	→	Rat	Tyman et al. (2010)
Hippocampus	Repeated social defeat, varying unpredictable stress, prenatal stress	↑↑↑	Rat, mouse	Bian et al. (2012), Wohleb et al. (2011, 2012), Ślusarczyk et al. (2015)
	Chronic restraint, prenatal stress	↑↑	Rat, gerbil, mouse	Tyman et al. (2010), Park et al. (2011), Yoo et al. (2011),* Diz-Chaves et al. (2012, 2013)
	Varying unpredictable stress, occlusal disharmony, foot shock	↑	Rat, adult/peripubertal mouse	Brevet et al. (2010), Kojo et al. (2010), Giovanoli et al. (2013), Kreisel et al. (2014)
	Chronic varying unpredictable stress	↓	Rat, mouse	Kreisel et al. (2014)
Nucleus accumbens	Social isolation	↑↑↑	Rat	Schiavone et al. (2009)
	Chronic restraint	↑↑	Rat	Tyman et al. (2010)
Paraventricular nucleus	Repeated Social Defeat	↑↑↑	Mouse	Wohleb et al. (2011, 2012)
	Chronic restraint, chronic varying unpredictable stress	→	Rat	Tyman et al. (2010) and Kopp et al. (2013)
Prefrontal cortex	Repeated social defeat, varying unpredictable stress	↑↑↑	Mouse	Bian et al. (2012), Wohleb et al. (2011, 2012)
	Prenatal stress	↑↑	Rat	Ślusarczyk et al. (2015)
	Social isolation, chronic restraint, varying unpredictable stress	↑	Rat, mouse	Schiavone et al. (2009), Tyman et al. (2010), Hinwood et al. (2012, 2013), Couch et al. (2013), Kopp et al. (2013)
	Varying unpredictable stress	→	rat, mouse	Giovanoli et al. (2013), Kopp et al. (2013), Kreisel et al. (2014)
	Ventral tegmental area	Chronic restraint	→	Rat

Die meisten chronischen Schmerzen sind ein «Doppel-Hit» und verlaufen in 99% aller Fälle über Gliazell-Aktivierung. Sie fangen an zu wachsen und breiten sich auf Rückenmarks-, und Gehirn-Ebene aus. Dies führt schlussendlich zu Krankheit und dieser Prozess beginnt schon früh im Leben. Wir sind nicht empfindlich für chronische Schmerzen, es braucht eine frühe Empfindlichkeit. Frühkindlicher Stress, weitere Probleme im Jugendalter, am Ende die Entwicklung einer Krankheit.

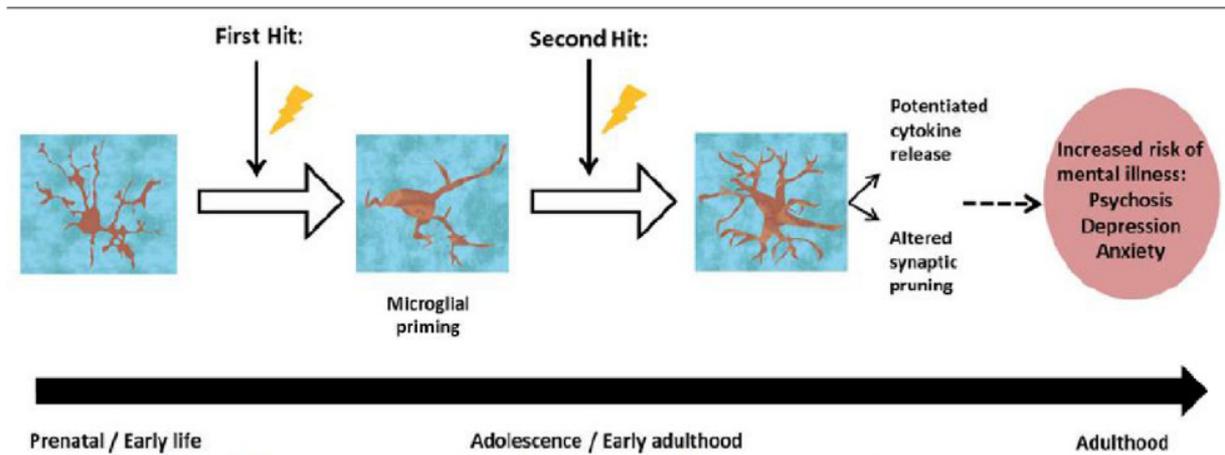


Fig. 3 The 'two-hit' hypothesis: exposure to prenatal/early-life stress (*lightning bolt*) may act to prime microglia within the CNS so that a subsequent challenge later in life, either in adolescence or adulthood invokes a potentiated microglial response, leading to an increased risk of developing a mental illness

Zwei-Treffer-Empfindlichkeit - Stress in jungen Jahren macht GLIA-Zellen anfällig für entzündliche Aktivität

Calcia. Psychopharmacology (2016) 233: 1637-1650

Der Schmerz darf dann erst beendet werden, wenn dafür **Zustimmung** gegeben wird. Wir als Mensch sind mehr als nur ein Mensch.

Wenn wir aber sehen, dass etwas keine Zustimmung bekommt, dann sollten wir uns als erstes fragen, wie die **Darmflora**-Situation ist.

Es gibt keine unheilbaren Krankheiten, es stellt sich nur die Frage, **wann** die Heilung beginnt.

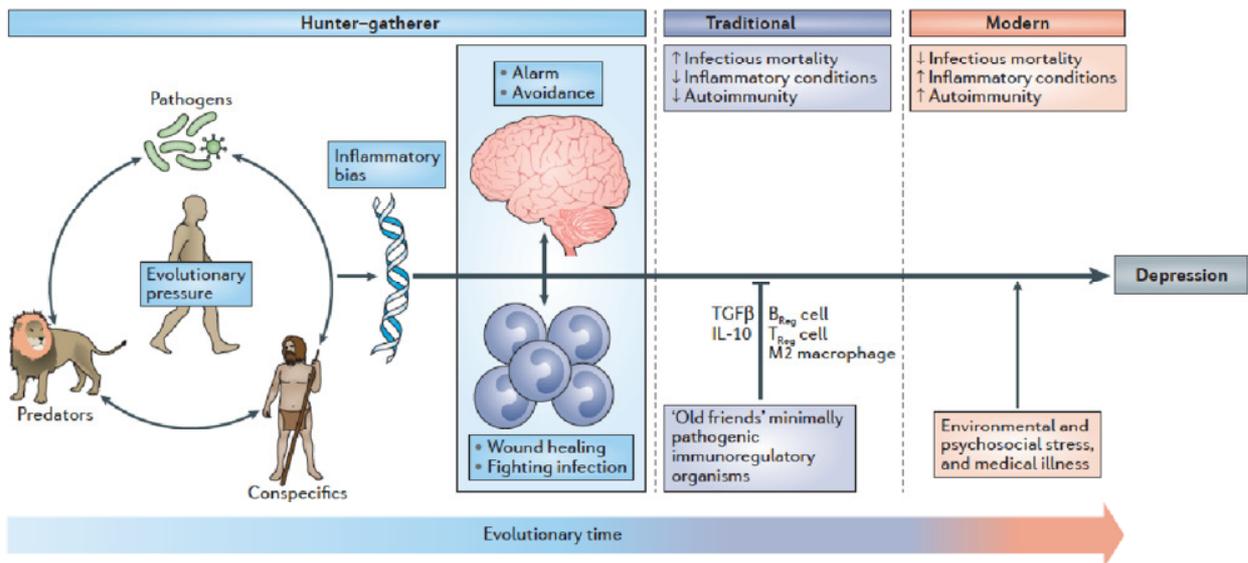
Depression und MS sind immer mit Neuroinflammation verbunden, eine absolut nachteilhafte Narbe unserer evolutionären Fähigkeit. Wären wir nicht so unglaublich empfindlich für Neuro-Entzündungen, würde es kein MS geben.

Wir sollten dann auch:

- Dieser Person geben, wofür sie gemacht worden ist.
- Alles eliminieren was eine Neuro-Entzündung auslösen kann.

DEPRESSION

Eine einzigartige Möglichkeit, die drei „egoistischen Systeme“ anhand optimaler Parameter zu verstehen. Depression und evolutionäre Narben. Typischer Fall einer multi-ätiologischen Erkrankung und zugleich ein Schulbeispiel.



Miller, Raison. Nature 2016

Figure 1. Evolutionary legacy of an inflammatory bias

Early evolutionary pressures derived from human interactions with pathogens, predators and human conspecifics (such as rivals) resulted in an inflammatory bias that included an integrated suite of immunological and behavioral responses that conserved energy for fighting infection and healing wounds, while maintaining vigilance against attack. This inflammatory bias is believed to have been held in check during much of human evolution by exposure to minimally pathogenic, tolerogenic organisms in traditional (that is, rural) environments that engendered immunological responses characterized by the induction of regulatory T (TReg) cells, regulatory B (BReg) cells and immunoregulatory M2 macrophages as well as the production of the anti-inflammatory cytokines interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor- β (TGF β). In modern times, sanitized urban environments of more developed societies are rife with psychological challenges but generally lacking in the types of infectious challenges that were primary sources of morbidity and mortality across most of human evolution. In the absence of traditional immunological checks and balances, the psychological challenges of the modern world instigate ancestral immunological and behavioral repertoires that represent a decided liability, such as high rates of various inflammation-related disorders including depression.

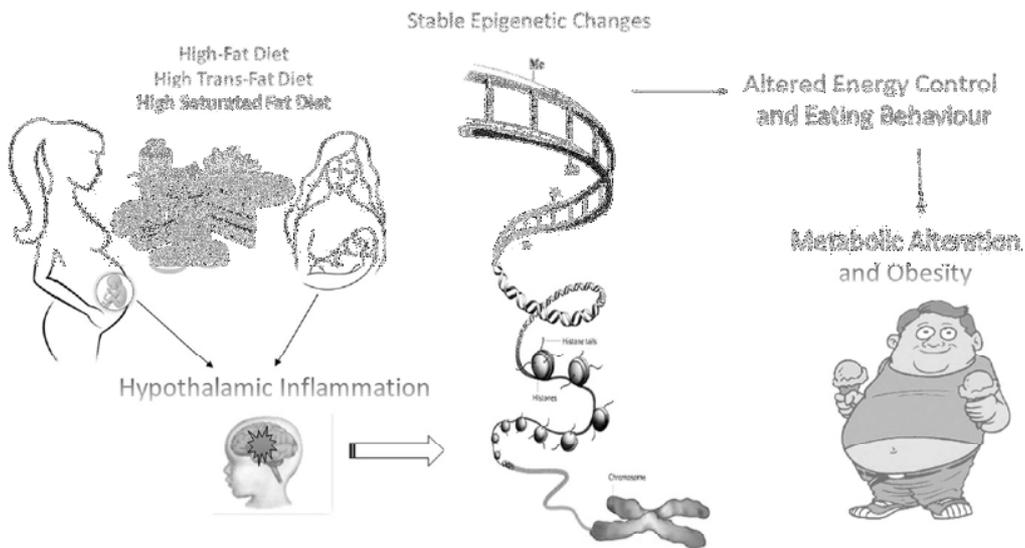


Fig. 3. Mechanism of programming induced by dietary fats. High-fat-diet or high-trans-fat diet or high-saturated-fat diet can cause hypothalamic inflammation, stable epigenetic changes, and altered energy control and eating behavior, consequently leading to metabolic alteration and obesity.

Journal of Nutritional Biochemistry 42 (2017) 1–6

Auch in unserer Peripherie gibt es die Fähigkeit, unsere Hormone zu produzieren. Ein sehr gutes Beispiel ist unsere:

- **HAUT-HPA-Achse**; es kann **POMC** und **ACTH** wie im Gehirn produzieren. Beide Hormone haben Einfluss auf das systemische Cortisol. Hautstress hat Einfluss auf unser Gehirn. So sollten wir Verständnis bekommen für Psoriasis, Neurodermitis, Rheuma. **Keratinocyten** und **Melanozyten** sind Hypothalamus-, Hypophyse-, und Immunzellen.

HPA-Achse der Haut und deren zentraler Einfluss; die Haut als Therapieziel

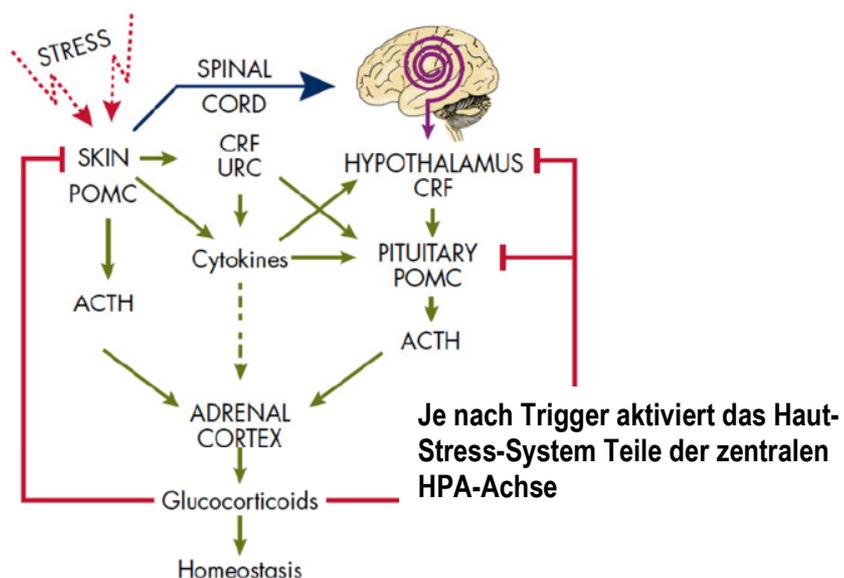
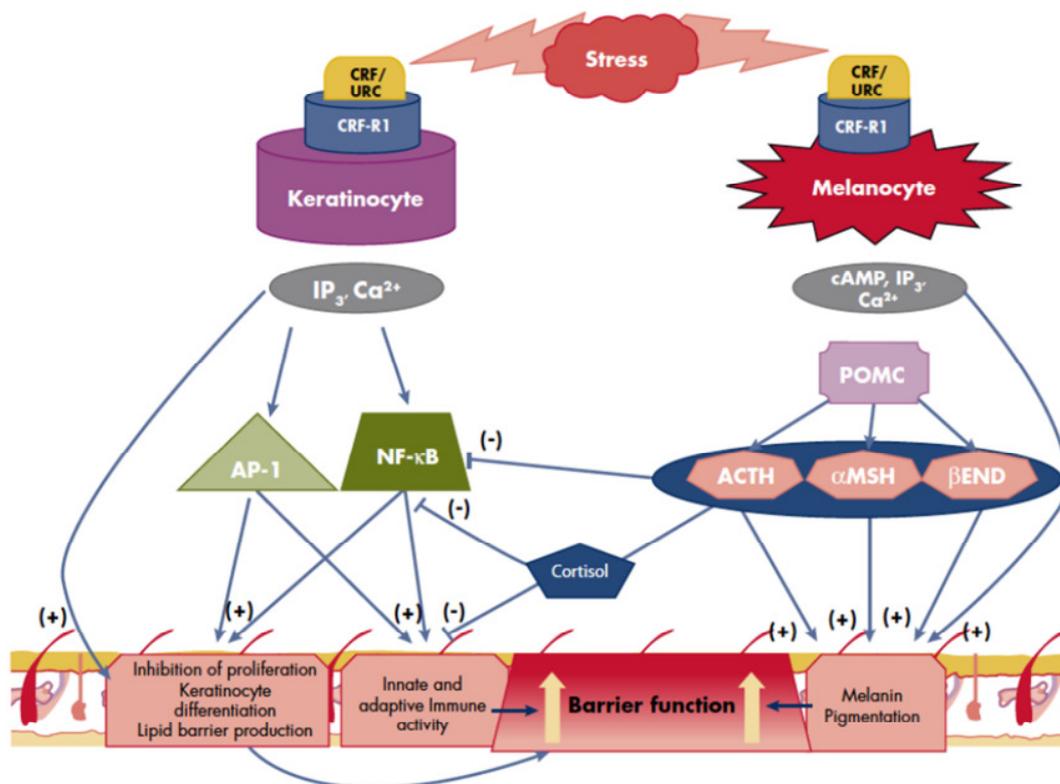


Figure: Stressed skin regulates the central HPA axis. Signals generated in stressed skin are delivered either by ascending nerve routes to the brain or by circulation to the hypothalamus, pituitary, or adrenal gland, which would depend on the nature and intensity of the stressor and on skin anatomy/histology. Furthermore, UVR production and secretion of final effectors of the HPA (glucocorticoids) is activated by sequential and/or alternative modes of action originating in the skin that will depend on the wavelength and dose of solar electromagnetic energy.

Slominski. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2013

Die Sonne und der Mensch; UV-Licht ist kein Sonnenschein



Differential phenotypic effects of CRF1 signaling in keratinocytes and melanocytes with secondary impact on skin barrier formation. In keratinocytes, CRF1 directly inhibits proliferation and stimulates differentiation plus stimulation of immune activity via stimulation of NF-κB. This enhances protective epidermal barrier function. In melanocytes, CRF1 directly and indirectly (through POMC peptides) stimulates differentiation and melanin production and the latter enhances protective barrier function. In contrast to keratinocytes, CRF1 signaling leads indirectly (through POMC peptides) to inhibition of NF-κB with subsequent suppression of immune activity. This immunosuppressive effect can be amplified by production of cortisol by melanocytes.

Slominski. Endocrine Reviews 34: 827-884, 2013

Wir essen viel weniger Fasern als die San-Menschen und wenn wir mehr als 80 Gramm von "unseren" Fasern essen, führt dies zu einem Wild-Wachstum von Bakterien welche zu viel an "Short Chain" FA produzieren. Wir können aber schon diese Menge an Fasern essen, aber dann die Fasern, die die San-Menschen auch essen. Es liegt wirklich nur daran, welche Fasern wir verzehren.

Es gibt:

- Digestion resistant Starch (Stärke), Sukrose, Glukose-, und Fruktose Artigen können sich in Ketten präsentieren, wofür wir keine Enzyme haben. Sie sind keine wirklich strukturellen Fasern. Denn strukturelle Fasern haben einen anderen Aufbau; es ist keine Glukose oder Fruktose und wenn Fruktose vorhanden ist, dann sind es Polyfructosacchariden. Strukturelle Fasern befinden sich immer innerhalb der Zelle.

Sehen wir uns eine Pflanze, wie z.B. eine Spinatpflanze an, dann befinden sich die Stärke in den Blättern und die Fasern im Stängel. Das sind die strukturellen Fasern.

Weltweit werden die Pflanzen und Bäume bedingt durch die CO₂ Erhöhung, immer weniger hoch aber dafür immer breiter. Dies bedeutet, dass die strukturelle Faser-Menge jedes Jahr signifikant ein wenig abnimmt. Aus CO₂ werden hauptsächlich die energetischen Moleküle produziert; die Stärke.

Wenn wir Kartoffeln essen, dann essen wir eigentlich nicht viel an Fasern, sondern viel mehr von der "digestion resistant Starch". Da es verdauungsresistente Strukturen sind, wird es ein Präbiotikum; sie sind nicht verdaulich. Die Bakterienarten, die diese sogenannten Fasern abbauen können, sind Spezialisten. Generalisten können dies nicht.

Beim Verzehr von Kartoffeln vermehrt sich die Menge an Bakterien, aber leider nicht die Menge an Spezialisten.

Wenn wir Brot essen, glauben wir Fasern zu essen, aber was wir wirklich essen, sind die verdauungsresistenten Stämme.

Wenn wir den Strunk von Wurzel-, oder Knollengemüse essen, dann essen wir viel mehr strukturelle Fasern. Sie sind auch unverdaulich, aber sie sind dagegen wasserlöslich.

Die Bakterien, die die wasserlöslichen Fasern verdauen können, können dies nicht komplett verdauen und es führt nicht zu spezialistischer Entwicklung. Die Teile welche übrig bleiben, sind Hydrophile, sie ziehen Wasser an. Dies ist der Grund, weshalb die Buschmenschen so viel Stuhl produzieren. Die verdauungsresistente Stärke ist nicht wasserlöslich.

Wir sollten den Strunk von Pflanzen essen, auch wenn er ein wenig holzig schmeckt. Je holziger eine Pflanze ist, desto mehr strukturelle Fasern sind enthalten, und desto mehr können sich die «Spezialisten» entwickeln.

Verschiedene richtige Pflanzen:

- **Spargel**
- **Artischocke**, v.a. ihr Strunk, wenn sie jung ist, ist er unglaublich lecker (z. B. als Suppe)
- **Mariendistel (Carduus marianus)**
- **Und alles was unterirdisch wächst, mit Ausnahme der Kartoffel**



The Behavioural Colon

Der Teil des Gehirns welcher Verhalten vereinfacht/fazilitiert.

Im Striatum finden wir die Substantia Nigra, die schwarz gefärbten Melanine, wie auch Melanin unsere Haut dunkel färbt). Melanin ist wichtig, da die Speicherung von Melanin zu Parkinson führen kann.

Das Striatum können wir in 2 Neuronen-Gruppen einteilen:

- Motoneuronen
- Gaba-erge Neuronen welche Gaba produzieren. Gaba inhibiert. Es gibt ebenfalls Gaba-erge Neuronen in unserer Substantia Nigra welche auch natürlich inhibieren. Auch hier befinden sich unsere Dopamin-Neuronen.

Unser präfrontaler Cortex, wo sich Glutamat-, und GABA produzierende Neuronen befinden. Gaba inhibiert, Glutamat stimuliert, sind mit dem Striatum verbunden. Der behavioral Colon.

Wenn unser präfrontaler Cortex die Entscheidung genommen hat, etwas auszuführen, führt das zur Aktivierung dieser Neuronen. Diese Neuronen produzieren jetzt Gaba wodurch die anderen Neuronen gehemmt werden. Wenn aber diese Neuronen gehemmt werden, führt das zur Stimulierung von anderen Neuronen was zur Dopamin-Freisetzung führt. Es führt schlussendlich zu motiviertem Verhalten. Die Art und Weise mit der Dopamin unsere emotionalen Motoneuronen aktiviert. Nun wird das Bewegen oder jeder Gedächtnis-Prozess viel einfacher.

Dieses System wird das «**Game Setting System**» genannt, es ist zielführendes Verhalten. Etwas nicht umsonst zu tun, sondern mit einem bestimmten Ziel.

Logischerweise ist es nicht nur der präfrontale Cortex, der Einfluss nimmt, sondern auch unsere Emotionen haben grossen Einfluss. Die Amygdala die akut aktiv wird, hat auch einen Einfluss auf unseren behavioral Colon, z.B. um so schnell wie möglich weg zu laufen.

Die Verbindung zwischen dem frontalen Cortex und dem Striatum ist bei einem Parkinson-Patienten deutlich verringert. Parkinson-Patienten haben motorische Schwierigkeiten beim starten, sind aber in Notsituationen wirklich die schnellsten. Nicht nur der kognitive Teil unseres Gehirns, auch der emotionaler Teil hat Einfluss auf den «behavioral colon».

Nachts sollte aber dieser Colon physiologisch abgeschaltet werden. Es gibt dann sogenannte Glutamat/Gaba Mechanismen.

Der präfrontale Cortex wird weiter über alle afferenten Information in Kenntnis gesetzt. Der Hypothalamus ist nicht nur ein afferenter Effektor sondern auch ein afferenter Wahrnehmer.

Auf den anwesenden afferenten Rezeptoren befinden sich die FFA-Rezeptoren I, II, III und IV. Mehr sind nicht gefunden worden. Die unterschiedlichen produzierten oder gegessenen Fettsäuren haben unterschiedliche Einflüsse auf diese Rezeptoren.

Middle Chain FA's und die die Long Chain FA's haben keinen Einfluss auf **II** und **III**. DHA, Arachidonsäure, EPA, Laurinsäure aus Kokos, Ölsäure aus Avocados nehmen jedoch alle Einfluss auf die FFA-Rezeptoren **I** und **IV**.

Die Short Chain FA haben **nur** einen Einfluss auf die FFA-**Rezeptoren II und III**. Die „middle Chain“ FA's Rezeptoren registrieren hauptsächlich die Anwesenheit von Energie. Die Short Chain FA's registrieren hauptsächlich den Zustand im Darm.

Werden dann die FA's registriert, dann wird durch den „Ambassadeur of health“ eine Evaluation durchgeführt und er gibt ein Feedback, ob die Energie ausreichend ist. Auch wenn das Immunsystem eingeschaltet werden sollte, ist er in der Lage, es auch wieder abzuschalten.

Die FFA's Rezeptoren sind stark anti-entzündlich aber, wie fast alle Substanzen im Körper, in einer umgekehrten U-Form. Dies bedeutet, dass es bei der richtigen Menge **anti**-entzündlich wirkt, zu wenig oder zu viel wirkt **pro**-entzündlich. Die richtige Dosierung sorgt gleichzeitig für ein **immunologisches** und ein **metaboles Signal**. Das **metabole Signal** gibt Zustimmung an die Mitochondrien, um im Hypothalamus schneller Energie zu produzieren.

Das meistproduzierte FA ist das Butyrat welches ohne toxische Konsequenzen grenzenlos produziert werden kann.

Aber auch das antiinflammatorische SCFA **Propionsäure** hat einen überraschend kleinen Bereich um optimal zu wirken. Viel **Propionsäure** ist stark ANTI-Übergewicht aber produziert Neurotoxizität. Zu wenig **Propionsäure** führt zu Übergewicht und auch zu Neurotoxizität. Der Ambassador of Health bekommt KEINE Zustimmung. Zuviel **Propionsäure** gibt das Signal ab, dass wenn genügend Energie vorhanden ist und du alles nutzen kannst, aber doch stark neurotoxisch ist. **Zu viel** Propionsäure führt möglicherweise u.a. zu Autismus, ADHD und Schizophrenie.

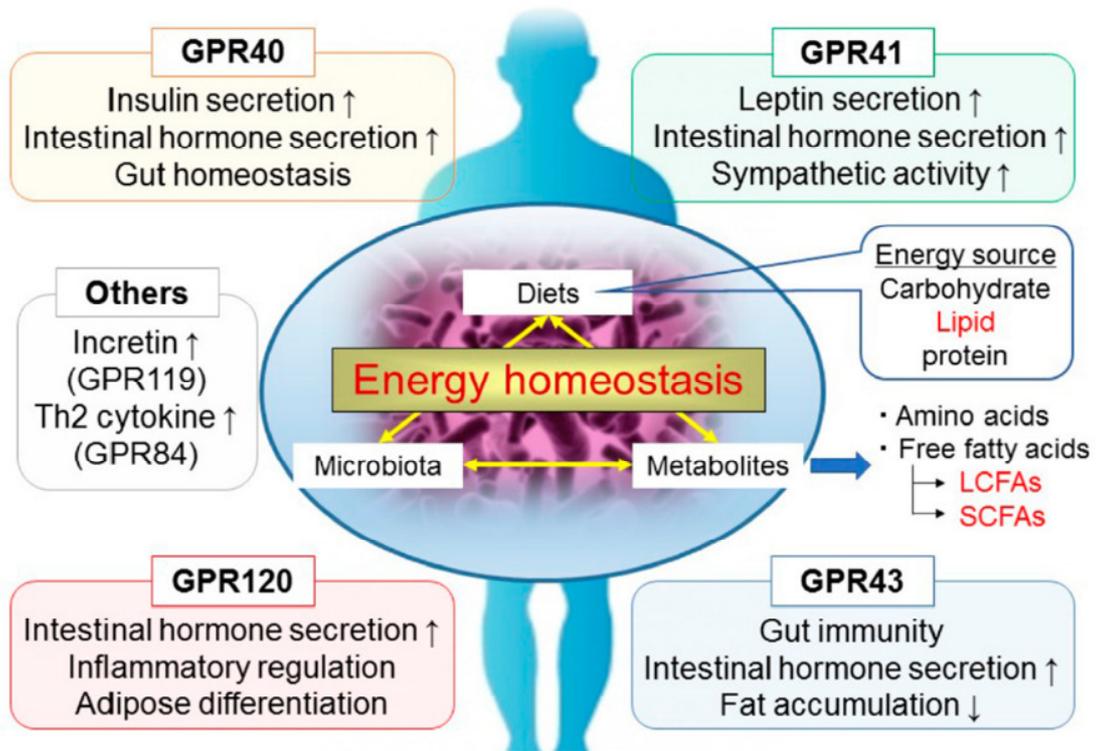
Zu viel Propionsäure:	Anti-Übergewicht und ist Neurotoxisch
Zu wenig Propionsäure:	Pro-Übergewicht und ist Neurotoxisch

Wir haben diese Rezeptoren hoch anwesend in unserem Gehirn. Der präfrontale Kortex ist sehr abhängig von der Information aus unserem Darm. Es geht um Zustimmung oder keine Zustimmung. Es führt zu bestimmtem Verhalten oder nicht.

KEINE Zustimmung führt zu erhöhter Freisetzung von GABA was zu Hemmung und kausaler Enthemmung im Striatum führt. Es wird kein Dopamin produziert und das Verhalten wird schwieriger, Verhalten wird nicht weiter faziilitiert.

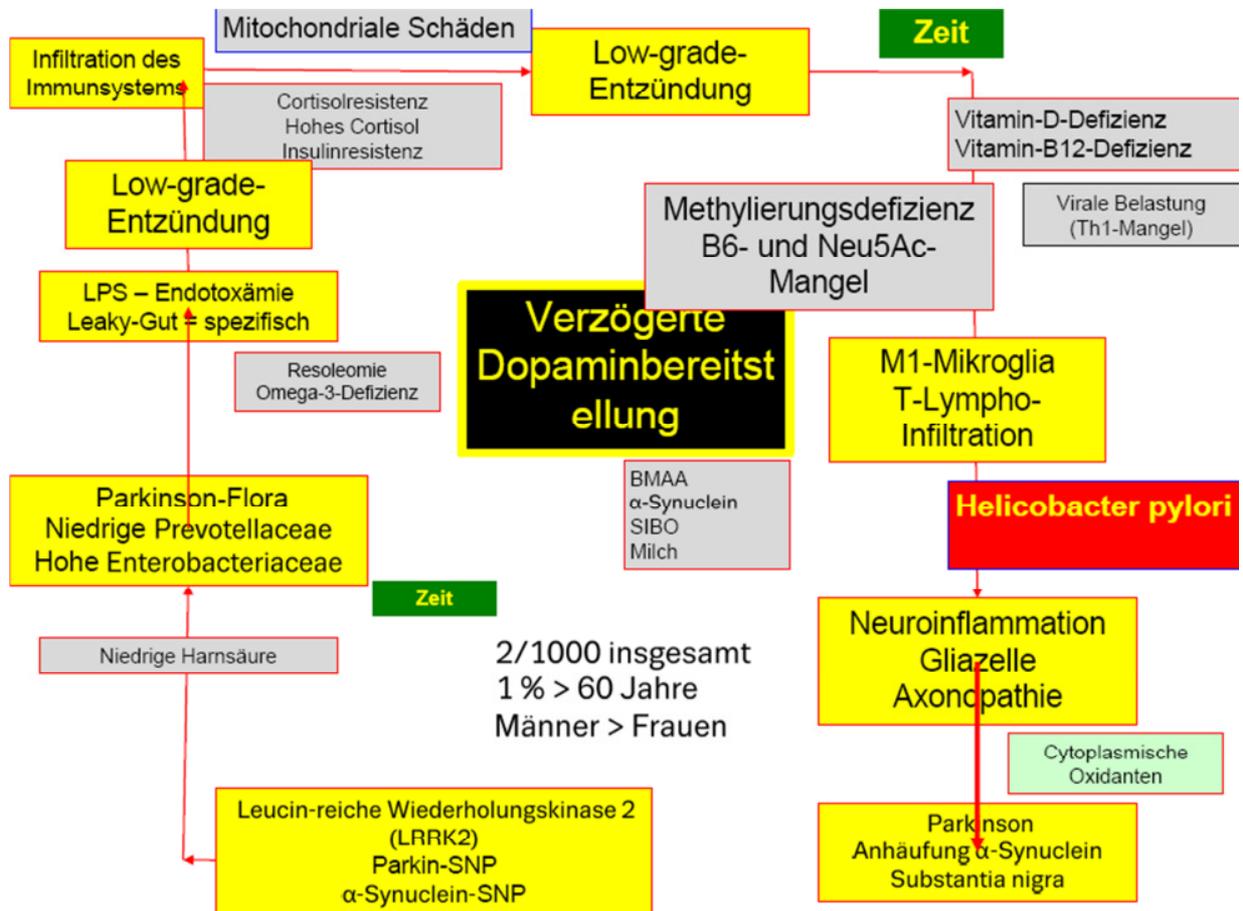
So funktioniert unser Behavioral Colon, ein wichtiger Faktor für unseren Gouverneur of Health (der Steuermann).

Die FFA-Rezeptoren I und IV sind nur anti-inflammatorisch, die FFA-Rezeptoren II und III sind Anti-, und Pro-inflammatorisch. Immer in einer umgekehrten U-Form funktionierend.



Effects of fatty acids (including SC- and LCFAs) derived from the diet by gut microbiota on the regulation of host metabolic and immune functions.
 Int. J. Mol. Sci. **2016**, *17*, 450; doi:10.3390/ijms17040450

DER PARKINSON FILM



Übersicht über intracerebrale Nuklei:

Der **Nucleus Arcuatus** nimmt mit seinen orexigenen und anorexigenen Neuronen Energie wahr und ist verantwortlich für das Hunger-, und Sättigungsgefühl.

Wenn der Hypothalamus entzündet ist, ist zuerst dieser Kern betroffen. Der N. Arcuatus hat eine Hirschanke, wo die meisten Makrophagen anwesend sind.

Nach einer Mahlzeit mit viel Fett möchte ich natürlich, dass mein Sättigungsgefühl verschwindet. Dies passiert durch diese Entzündung des Hypothalamus. Wenn orexigene Neuronen **nicht** gehemmt werden, dann werden sie spontan aktiv. Sie brauchen „Hemmungsinformation“, die aktivierten anwesenden Insulin-Rezeptoren hemmen die orexigenen Neuronen.

Wenn die sogenannten Obey-rezeptoren, die zu den Leptin-Rezeptoren gehören, aktiviert werden, werden die orexigenen Rezeptoren gehemmt. Rund um diese Rezeptoren befinden sich die meisten FFA-Rezeptoren I-IV. Dies bedeutet, dass wenn unser Darm die richtigen Fettsäuren produziert, dies dann zur Sättigung führt. Die richtige DarmFlora sorgt dafür, dass wir nicht übergewichtig werden.

Auch befinden sich hier die Cholecystokinine Rezeptoren (CCK-R), welche nach dem Essen durch den Magen produziert werden.

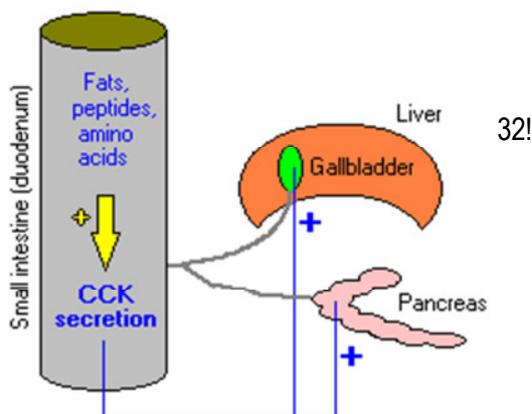
Nebenbei befinden sich in grosser Menge PEA-, LEA-, und OEA-Rezeptoren, empfindlich für drei Darm-cannabinoide Substanzen. Palmitoylethanolamide, Linölethanolamide und Ölethanolamide. Vergleichbar mit der Wirkung von Marihuana und stimulieren dadurch die cannabinoiden Rezeptoren I und II.

Rauchen wir Marihuana, dann reizt dies die cannabinoiden Rezeptoren III und IV, welche zu einem Hungergefühl führen (Fresskick).

Damit wirken unsere eigenen Cannabinoiden anti-entzündlich und sättigend.

Es ist positiv dass sehr viele Substanzen Einfluss auf unser Sättigungsgefühl ausüben können, zum Glück, denn sonst würden wir alle sehr adipös werden.

Die meisten Fettsäuren verbleiben im Darm, da sie für die Bildung von Colonicytes (eine Epithelzelle des Darms) notwendig sind. Der untere Teil unseres Dickdarms, der Pars descendens (der kommunizierende Teil zum Gehirn), ist **nicht** verbunden mit der Pfortader. Diese Fettsäuren kommen direkt in unsere Blutbahn und damit ins Gehirn. Die Fettsäuren, welche im Darm- oder in der Pfortader verbleiben, beeinflussen hauptsächlich über neuronale Bahnen unser Gehirn (N. Vagus).



Im Vergleich zu orexigenen Neuronen müssen die anorexigenen Neuronen **aktiviert** werden, da sie sonst inaktiv bleiben. Entzündet sich der Hypothalamus, werden die orexigenen Neuronen resistent gegen alle hemmenden Substanzen, wodurch diese spontan aktiv werden. Dies führt zu einem Verlust des Sättigungsgefühls. Nach 6 Wochen kann dies zu einem chronischen Verlauf führen.

Eine Testgruppe hat 20 Energieprozent Fruktose bekommen (was wirklich nicht so viel ist) und dann gewartet, bis sich der Hypothalamus entzündet und das Sättigungsgefühl verschwindet. Wenn die Inflammation des Hypothalamus grösser ist, als durch die «normale» Entzündung nach Nahrungseinnahme (PPIR) ausgelöst, führt dies zum Verlust des Hungergefühls. Wir erleiden dann einen Verlust des Hungergefühls, jedoch nicht den Verlust des Sättigungsgefühls.

Der **N. Arcuatus** muss dann auch einen sehr wichtigen Teil des «Steuermanns» (des Gouverneur of Health) übernehmen, weil hier nämlich die metabolische Zustimmung/Ablehnung produziert wird.

Wenn die Rezeptoren funktionieren, dann ist die Substanz innerhalb der Zellen dafür verantwortlich, dass sie Malonyl-Coenzym-A inaktivieren.

Malonyl-Coenzym-A ist ein Metabolit des Fettstoffwechsels. Fruktose, Sorbitol, Saccharine (300x süsser als Glukose!), Aspartam, Stevia (200x süsser als Glukose) hemmen alle, über die Leber, die Bildung von Malonyl-Coenzym-A und damit das Hungergefühl.

Fruktose kommt natürlich nicht direkt ins Gehirn, findet jedoch so seinen Weg über die Leber.

Der **N. Arcuatus** im **Hypothalamus** produziert Orexin, welches das **ventrale Tegmentum** (VTA, Mesencephalon) aktiviert. Das VTA ist das zentrale «SUCH-System» und wenn dieses VTA aktiviert wird, produziert es Dopamin, wodurch ein «LUST-Bewegen» entsteht. Hunger produziert die Suche nach Nahrung. Wenn es Libido ist, suchen wir sexuelle Interaktion. Diese Neuronen aktivieren auch den Sympathikus der HPA-Achse, um die Energie (Wasser, Natrium, O₂) zu erhöhen.

Der **N. Arcuatus** im lateralen Hypothalamus wird durch die orexigenen Neuronen stimuliert, denn wenn wir Hunger haben, fangen wir an, uns zu bewegen und für die Bewegung benötigen wir Energie.

I.N.A.H, der interstitiell Nucleus of the Anterior Hypothalamus, wo sich u.a. unsere Sexualität mittels des **Sex Hormon Releasing Hormon Puls Regulator** (SHRHPR) befindet. Dieser I.N.A.H ist verantwortlich für die Art und Weise auf die die HPG-Achse funktioniert. Es handelt sich hier **nur** um die Sexualität, nicht um die Vermännlichung oder Verweiblichung unseres Verhaltens.

Dieser SHRH-Puls Regulator ist bei Frauen durchschnittlich alle 2 Stunden aktiv, bei Männern durchschnittlich alle 4 Stunden. Die Realität ist, dass die meisten Aktivierungsmomente zwischen 02.00 – 03.00 nachts liegen. Dies bewirkt die HPG-Achse, auf Ebene unseres Biorhythmus, eine typische Nacht-Achse.

Homosexuelle Männer produzieren öfter, homosexuelle Frauen weniger oft Sexhormone. Hierfür ist die Grösse des I.N.A.H. verantwortlich.

Der mediale Hypothalamus ist verbunden mit und aktiviert den N. Vagus, den Parasympathikus, wodurch wir z.B. verdauen können.

Weiter ist der mediale Hypothalamus verbunden mit den anorexigenen Kernen. Nach dem Essen dürfen/sollten wir verdauen.

Im **Para Ventrikulären Nucleus** (PVN) und im **Periventrikulären Nucleus** befinden sich die HPA-, und die HPT-Achse. Die Kerne können sich „didaktisch“ unterscheiden, aber es handelt sich um die gleiche Neuronen-Gruppe, nur mit unterschiedlichen Funktionen.

Ein weitere Neuronen-Gruppe formen hier die HPS-Achse (S=Soma), die Wachstumshormone produziert.

Alle Hypothalamuskern sind „in Verbindung“ mit dem „Steuermann“ («the Governour of Health»):

Ist meine Energieverteilung in Ordnung, dann darf ich wachsen → **HPS**

Funktioniert alles, dann darf ich z.B. Energie verbrauchen → **HPT** etc.

Die afferenten internen und externen Wahrnehmungen haben schlussendlich einen Einfluss auf all diese Fasern.

Optimismus, Pessimismus und sogar Wörter (im Fall von Spiegelschmerzen können diese Zustimmung geben) können Einfluss, wie Zustimmung, jedoch auch Ablehnung ausüben. Optimismus fasziliert, Pessimismus hemmt. Bestimmte Schmerzteile des Gehirns, wie der Thalamus, produzieren auch Glutamat. Wenn ich mich z.B. verbrenne, dann ziehe ich mich, auf Rückenmarks-, aber auch auf Gehirn-Ebene zurück. Dies geht unglaublich schnell. Wird der «Steuermann/Gouverneur» aktiviert, dann wird das Verhalten vereinfacht. Wenn «der Steuermann» nicht stimuliert wird, dann muss ich mich mit Hilfe meiner Sympathikus Motoneuronen verhalten. Muss ich, um mich zu bewegen, diese Sympathikus Motoneuronen aktivieren, dann kostet das eine grosse Menge an Energie.

Ein anderes Beispiel um es zu verdeutlichen: Jemand, der in der Fabrik am Fließband die Etiketten auf die Weinflaschen klebt. Die Möglichkeit, dass dieser Mitarbeiter fast einschläft, ist gross. Hier wird GABA präfrontal mittels emotionaler Motoneuronen produziert. Er bleibt nur auf der Sympathikus-Ebene wach und weil er seine Muskulatur auf Sympathikus-Ebene, kontrahieren muss, um auch nicht einzuschlafen, führt das zu Erschöpfung. Wir verstehen, dass dieser Weg viel anstrengender ist, als wenn wir dies über die emotionalen Motoneuronen ausführen.

Die wichtigste Ursache von zentraler Insulinresistenz ist eine Entzündung des Hypothalamus. Diese Entzündung sollte dann auch als erstes weggenommen werden, um Zustimmung zu bekommen.

Ein Schritt zurück zum behavioral Colon und M. Parkinson (PD).

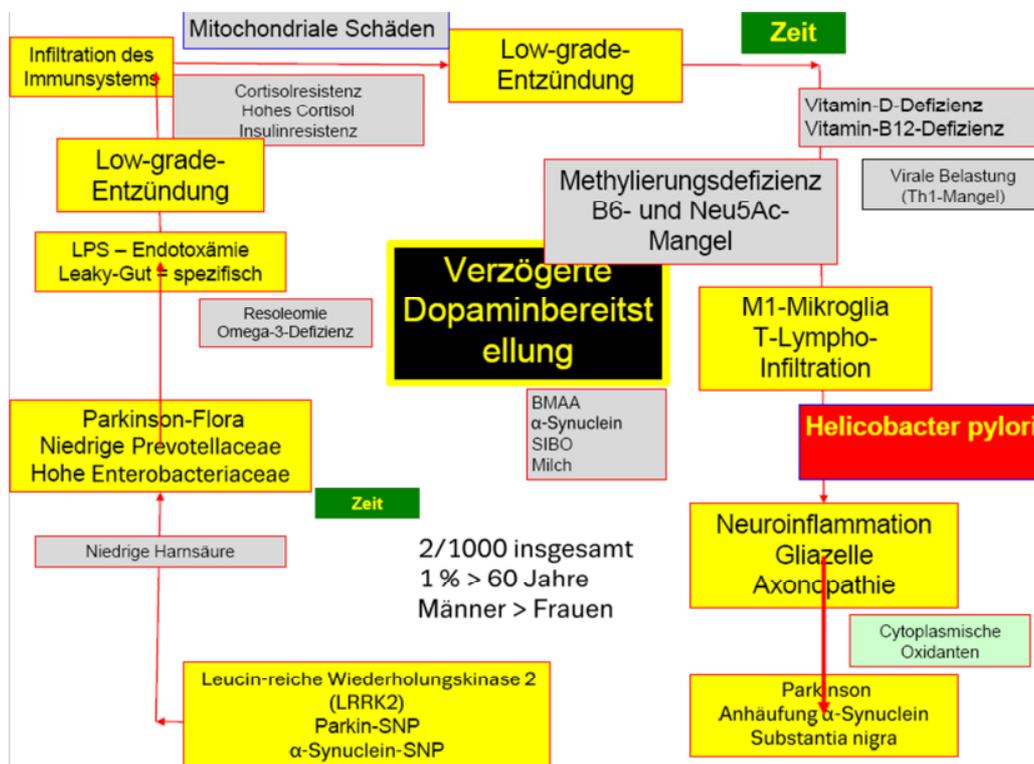
Der Parkinson Film:

2/1000

1% > 60 Jährigen. Die wichtigste neurodegenerative Krankheit bei 60+.

Männer > Frauen

Es gibt Polymorphismen (SNP)



Die Krankheit Parkinson ist eigentlich auf Substantia Nigra Ebene ein Aufbau von Lewy-Körpern. Lewy-Körper sind Eiweiss-Moleküle aus **α -Synuklein** aufgebaut. **α -Synuklein** sind normale Moleküle, die in den Synapsen gebraucht werden, um die Moto-Neuronen zu aktivieren. Normalerweise ist **α -Synuklein** ein Eiweiss das für dieses Signal notwendig ist. Im Falle von Parkinson «verbinden» sich die **α -Synuklein** Moleküle wodurch sie sich anhäufen. Die Synapsen werden dadurch zerstört.

Wenn ein Axon oder Dendriet den Kontakt zu anderen Neuronen verliert, dann passiert das, was wir immer sagen: «if you don't use it, you lose it». Parkinson ist damit nicht eine direkte neuronale Verletzung, aber ein Verlust von Synapsen, wodurch die Neuronen zerstört werden. Das ist «das Foto» von Parkinson. Nicht aber «der Film». Hinter diesen Prozessen steckt eine **Axonopathie**, nicht eine Neuropathie. Es ist mit aktivierten Gliazellen und Neuroinflammation verbunden.

Hinter dieser Krankheit steckt eine universelle Ursache: **EINE HELIOBACTOR PYLORI INFEKTION**. Es ist eine Immunkrankheit, welche durch eine Infektion im Darm ausgelöst worden ist.

30 Jahre, bevor sich Parkinson manifestiert, zeigen Parkinson Patienten oft schon Obstipations-Beschwerden. Kommen jedoch Laxantien zum Einsatz, dann verbessern sich die Parkinson-Symptome. Die Darm-Problematik ist nicht nur der Anfang, sondern auch verbunden mit dem Fortschreiten der Parkinson-Symptome.

Helicobacter Pylori ist zusammen mit **α -Synuclein** Anhäufung im Darm der wichtigste Risikofaktor.

Der Darm besitzt ein enteric nervous system, ein Nervensystem, welches auch Dopamin produziert und wo α -Synuklein anwesend ist.

Die Parkinson-Krankheit beginnt eigentlich mit α -Synuclein Anhäufung im Darm, welche über die Blood-Brain-Barrier (Hirnschranke) ins Gehirn transportiert werden kann. Harnsäure hat einen direkten Einfluss auf das **α -Synuklein**. Je mehr Harnsäure, desto weniger **α -Synuklein**.

Die meisten Parkinson-Patienten leiden unter einem sogenannten **SIBO** (a "Small Intestinal Bacterial Overgrowth"). Viel zu viele Bakterien und ein weiterer unabhängiger Risikofaktor ist hier Milch. Nicht Käse und auch nicht Joghurt.

Die M1-Mikroglia, die Macrophagen Type-1, welche pro-inflammatorisch sind zusammen mit der T-Lymphozyten Zellen Infiltration, sind die Zellarten hinter Parkinson.

Wir sehen bei Parkinson keine Neu5GC Toxizität, sondern einen MANGEL an NEU5AC, Vitamin B6, B12 und Vitamin D.

Neben der Helicobacter Pylori Infektion steckt schon oft früh im Leben eine grosse Virus-Belastung (Th1-Belastung) dahinter. Es entsteht eine low grade Inflammation, Endotoxemie, mitochondriale Schäden und was ein wichtiger Wirkungsmechanismus hinter Parkinson ist: ein sehr hoher Cortisol Spiegel (Hypercortisolemia) mit einer hohen Cortisol Resistenz. Dies ist verantwortlich für die Apoptosis von Neuronen.

Ohne eine "Parkinson-Flora"; niedrige **Prevotellaceae** und hohe **Enterobacteriaceae** gibt es kein Parkinson.

Jede Krankheit hat ihre eigene Flora.

Was weiter sehr auffallend ist, ist ein sehr niedriger Harnsäure-Spiegel. Wo andere Krankheiten durch Pseudo-Gicht ausgelöst werden, ist Parkinson durch eine Mangel an Harnsäure gekennzeichnet.

Harnsäure ist die wichtigste zytoplasmatische Anti-Oxidantie für das Gehirn. Wenn Harnsäure fehlt, führt dies im Gehirn zu einem Mangel dieser Oxidantien.



However, methodological differences between studies make direct comparison of prevalence estimates difficult. It is generally accepted that the prevalence of the disease range from 1 to 2 per 1000 in unselected populations (von Campenhausen et al. 2005) and that the disease affects 1% of the population above 60 years (de Lau and Breteler 2006). PD is rare before age of 50 years and reaches a prevalence of 4% in the highest age groups (de Rijk et al. 1995, 2000).

Tysne, J Neural Trasm 2017

Es ist nicht normal, dass Menschen ihre dopaminergen Neuronen verlieren.

Dopamine Neuronen:

Gekkos = 2000

Schildkröten = 5000

Ratten = 45.000

Affen = 165.000

Menschen = 595.000

Ann. N.Y. Acad.Sci. 1035: 231-249 (2004)

Durch die Evolution haben wir fast 600.000 dopaminerge Neuronen bekommen. Diese Dopamin-Neuronen sind für uns Menschen essentiell und signifikant. Dopamin ist verantwortlich für unser extra-territoriales Verhalten und die Fähigkeit, nach oben schauen zu können.

Diese Maus hat eine Mutation in den Moto-Neuronen, wodurch sie sehr Dopamin-empfindlich wird. Nur ein wenig Dopamin sorgt für diesen Stargazer-Effekt.

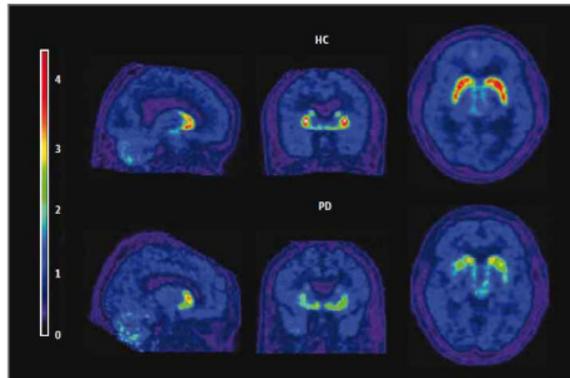
Die Haltung eines terminalen Parkinson-Patienten ist so, dass er seinen Kopf nicht mehr heben kann und damit sein Territorium noch ungefähr 5 Meter beträgt.

Im Vergleich zu früher ist PD sehr gut diagnostizierbar.



Fluorine 18-labeled AV-133 Positron Emission Tomography Scan of a Patient with early PD showing Marked Reduction in Striatal Dopaminergic Integrity vs a healthy control(HC).

Die Atrophie ist deutlich sichtbar. Die ersten Symptomen manifestieren sich erst dann, wenn ca. 70% der Substantia Nigra verschwunden sind.



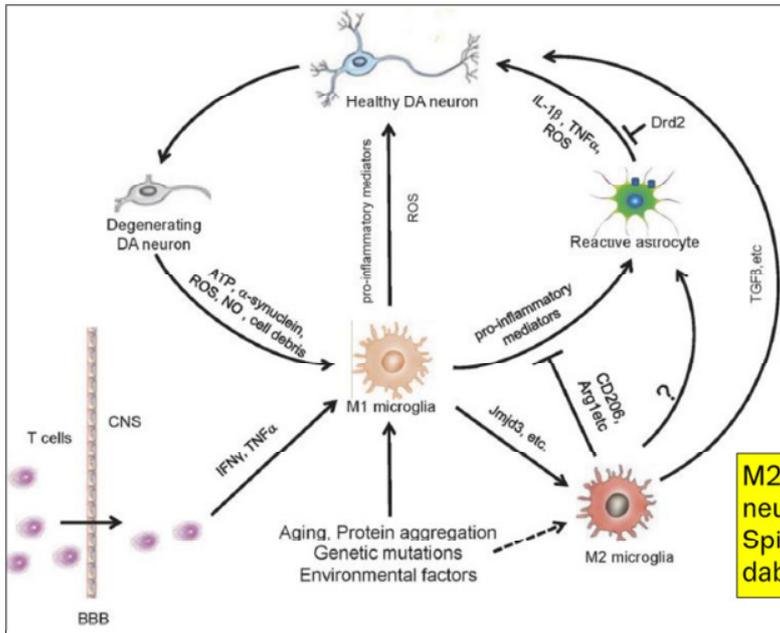
Die Harnsäure ist bei PD Patienten signifikant vermindert und macht dies vielleicht zu einer "Eisen-Vergiftungskrankheit". Harnsäure ist ein Eisenchelator und wir sehen im Gehirn von PD-Patienten, dass es zu einer Oxidantien Erhöhung im Zytoplasma führt.

Bei Parkinson wird eine Entzündung durch M1-Mikroglia über die Demethylierung von M2-Mikroglia ausgelöst.

Eine Lösung bestünde darin, die M1-Mikroglia wieder zu M2-Mikroglia zu machen, denn diese M2-Mikroglia sorgen für Neuro-Neo-Genese und die Hemmung dieser Entzündung.

Die Glia-Zellen in diesem Teil des Gehirns werden ständig durch periphere Reizung aktiviert und das Problem ist, dass Cortisol die Gliazellen nicht abschalten kann. Wir sehen bei PD-Patienten, mehr als bei allen anderen Krankheiten, dass die Gliazellen keine bzw. kaum Cortisol-Rezeptoren zeigen. Einer der Quick-Wins ist dann auch die Nutzung von cPNI-11D. Damit sorgen wir dafür, dass wir so schnell wie möglich wieder Cortisol-empfindlicher werden können. Hat Cortisol keinen Rezeptor, dann wird Cortisol sehr toxisch und ein Mangel an Glucocorticoid-Rezeptoren entsteht.

Neuroinflammation bei Parkinson

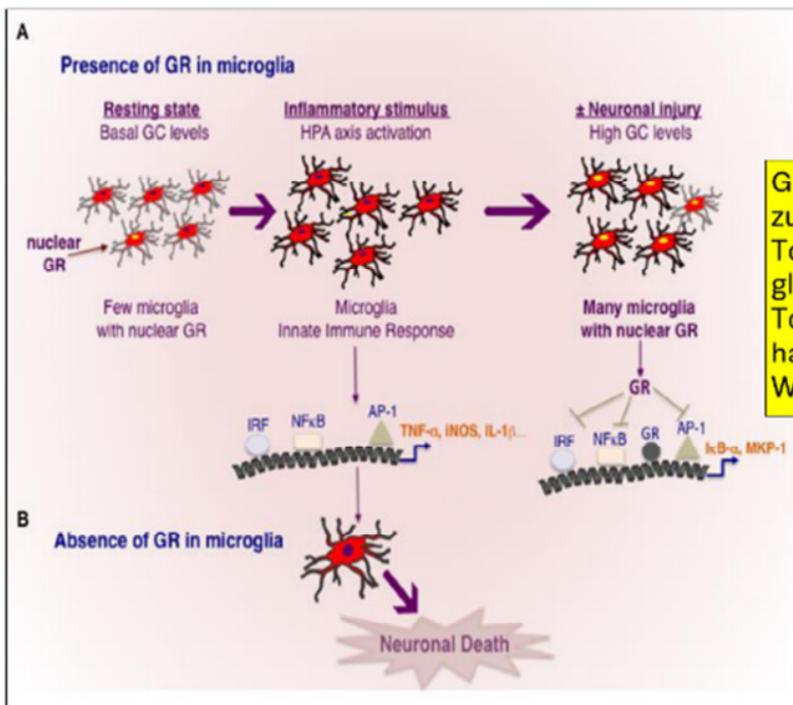


Infiltration von T-Zellen führt zur Aktivierung von M1-Mikroglia über die Demethylierung von M2-Mikroglia

M2-Mikroglia können neuroprotektiv sein. Spielt Vitamin B12 dabei eine Rolle?

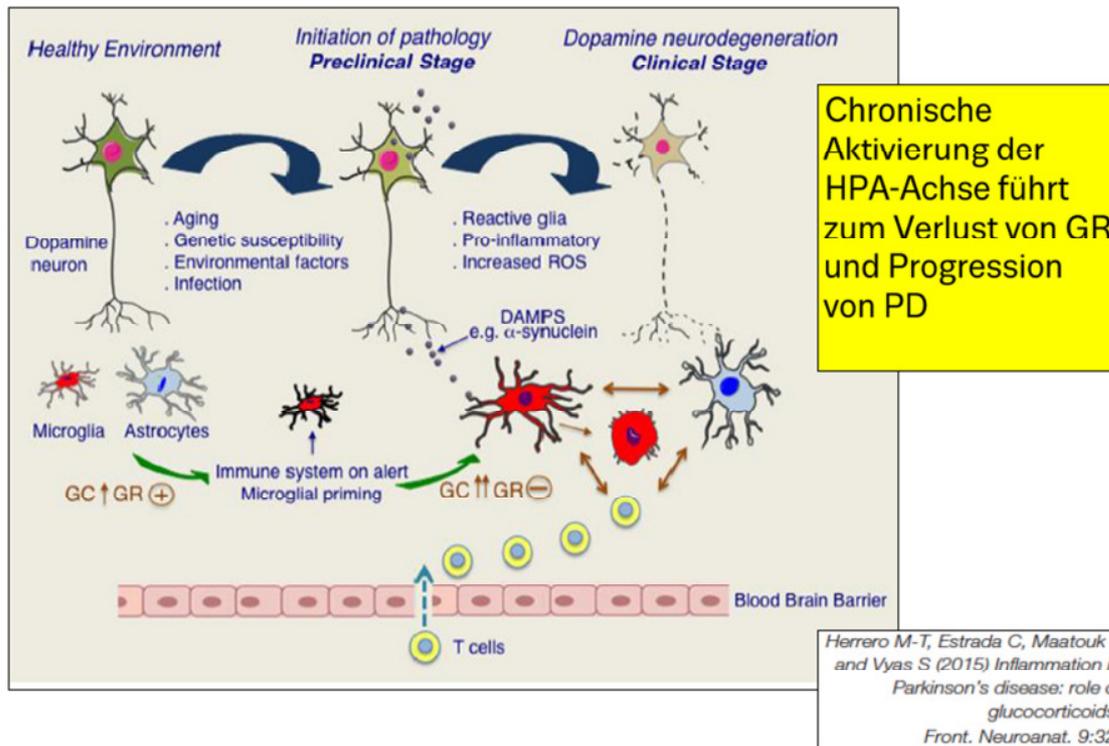
Wang et al. Translational Neurodegeneration (2015) 4:19

Hohe Cortisol- und GR-Resistenz



GR-Verlust führt zum neuronalen Tod durch glutamaterge Toxizität (BMAA hat dieselbe Wirkung)

Cortisol ohne Rezeptor ist hochtoxisch



andere Risikofaktoren bei PD:

Parkinson-Flora – SIBO – Helicobacter pylori

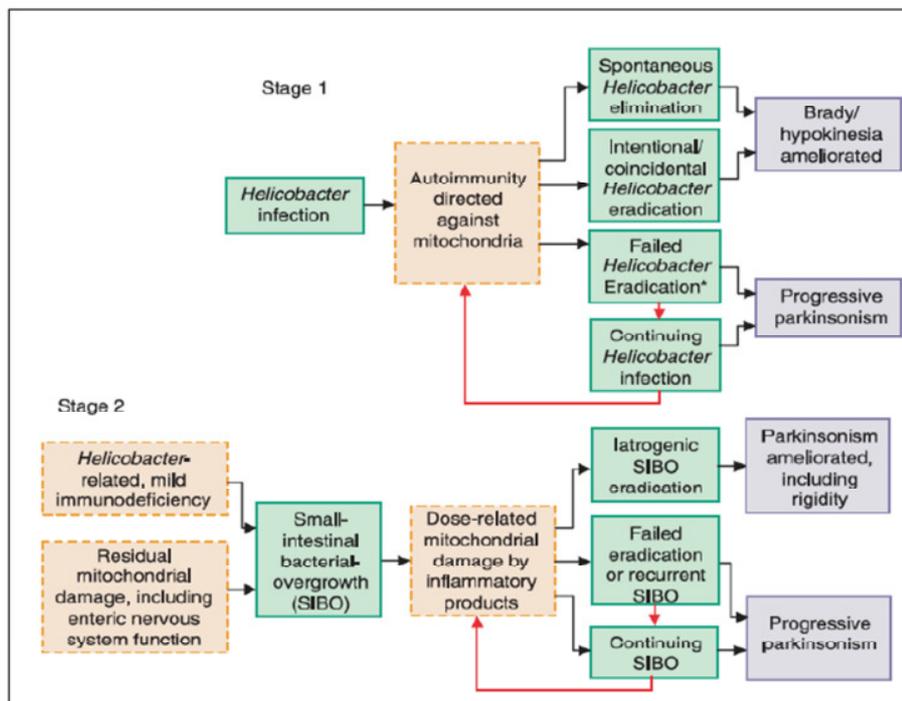
- Milch ist ein spezifischer Risikofaktor für PD (**Indican wird in Indoxylsulfat umgesetzt, die Substanz die spezifisch nur dopaminerge Neuronen kaputt macht**, jetzt im Urin erhöht). Indican ist durch den Fermentierungsprozess in Joghurt und Käse verschwunden. Milch dagegen ist ein Risikofaktor.
- Kaffee verändert die Darmflora (mehr Bifido-Bakterien) und schützt gegen PD, genauso wie rauchen dagegen schützt?! Das Protokoll bei PD sind 4 Espresso/Tag. Kaffee bewirkt eine Veränderung der Darmflora.
- SIBO ist unabhängiger Risikofaktor für PD, HP ebenfalls
Fang. International Journal of Neuroscience, 2016; 126(9):771-776

Helicobacter Pylori (HP) produziert Autoimmunität gegen Mitochondrien und was PD produzieren kann. Sind wir in der Lage, diese HP zu töten, dann sehen wir die Hypokinese (Bewegungsmangel) wirklich verbessert.

Wenn eine SIBO und ein HP existieren, dann sollten beide eliminiert werden. Wir sehen dann nach der Eliminierung eine Verbesserung auf Ebene von Rigidität und Bewegung.

Die HP produziert toxische Substanzen wie MAAG und je grösser dieser Mikroben- und „mitochondrial Damage“ ist, desto mehr Parkinsonismus entsteht.

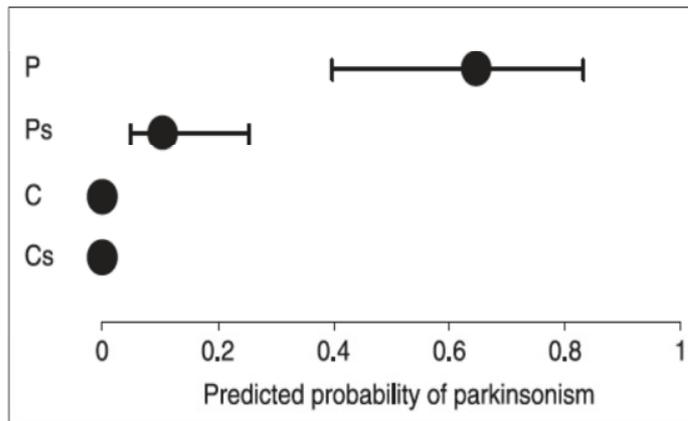
Helicobacter pylori und SIBO Parkinson-Risikofaktoren



Dobbs. Helicobacter 13: 309-322

Das Risiko, dass die Partner von PD-Patienten ebenfalls an Parkinson erkranken, liegt bei 20%. Das ist natürlich nicht genetisch bedingt, es besteht jedoch die Möglichkeit, dass Parkinson mit Infektion verbunden ist. Es könnte ansteckend sein.

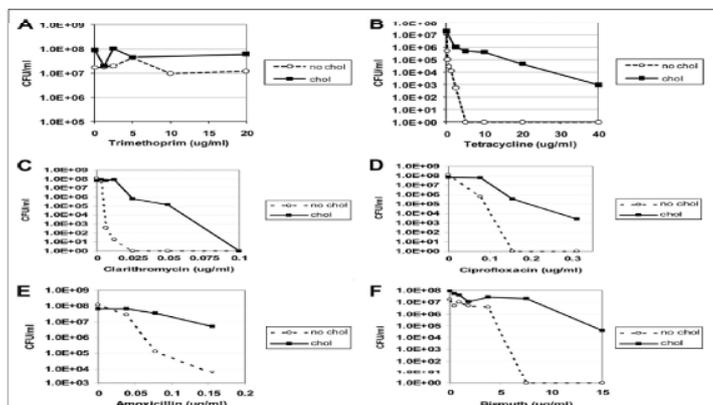
Risiko für Parkinson bei Partnern von Parkinsonpatienten =



Dobbs. Helicobacter 13: 309-322

HP kann am häufigsten PD verursachen, wenn HP erfolglos mit Antibiotikum behandelt wurde. Wenn aber HP rezidiert und total resistent gegen Antibiotika geworden ist, dann fängt er an, Cholesterin zu «stehlen» und in die Zellmembran einzubauen. Dieser «Verteidigungsmechanismus» führt zu einer Produktion von Toxinen, welche dann Parkinson verursachen.

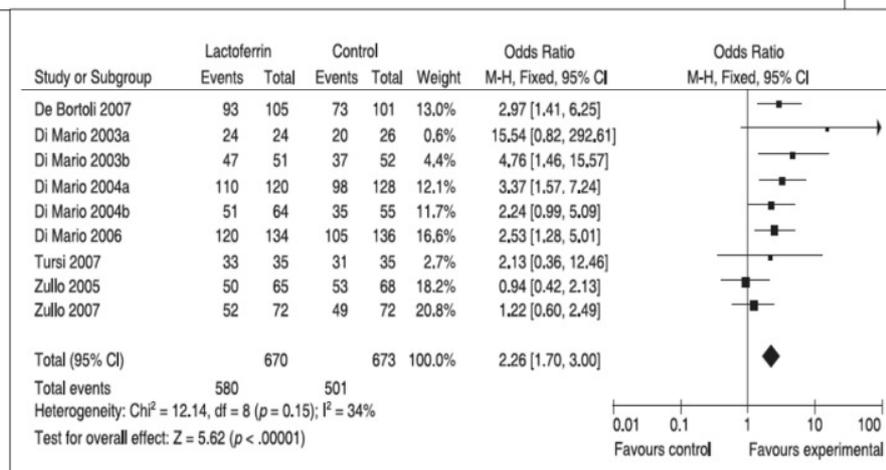
Helicobacter pylori stiehlt Cholesterin und verursacht dadurch neurotoxische Bradykinesie, Tremor, Starrheit und Beeinträchtigung von posturalen Reflexen



McGee. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2011, p. 2897-2904

Ein Allheilmittel für die Behandlung von HP ist hier **Lactoferrin**. Alle Untersuchungen zeigen, dass Lactoferrin besser ist als alle anderen Therapien. Lactoferrin ist sehr effizient gegen HP und Parkinson. Die Eisen-Konzentration in Lactoferrin ist sehr gering und Lactoferrin wird kein Eisen an Zellen abgeben, welche das nicht brauchen. Darum stellt das Eisen in Lactoferrin überhaupt kein Problem oder Risiko dar.

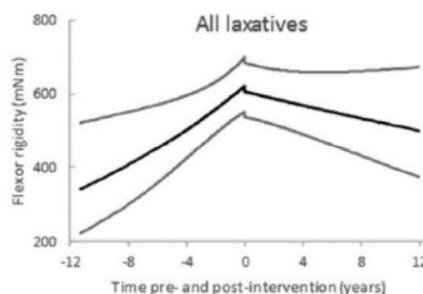
Lactoferrin erste Wahl gegen Helicobacter pylori. 400 mg über 12-18 Wochen



M. Okuda et al. Bovine lactoferrin is effective to suppress Helicobacter pylori colonization in the human stomach: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, J. Infect. Chemother. 11 (2005) 265e269
Zou. 2009. Helicobacter 14: 119-127

Es geht Patienten mit der Gabe von Lactoferrin gegen HP nach einem Jahr sehr viel besser, sogar ohne die Gabe von Parkinson Medikamenten. HP kann damit eine monoethiologische Ursache von PD sein. HP ist ohnehin ein Teil der Pathophysiologie.

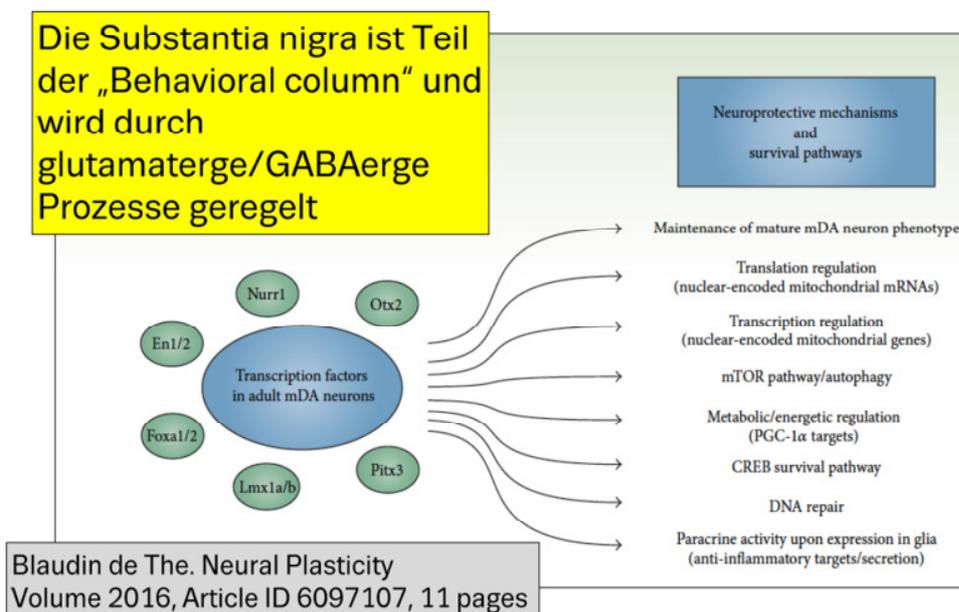
Bei terminalen PD-Patienten sehen wir, dass **Laxantien** die Rigidität bei allen PD-Patienten verbessern. Dies zeigt, dass PD nicht nur am Anfang ein Darmproblem ist, sondern ebenso am Ende noch immer eine Darmkrankheit ist. Verstopfung ist dann auch nicht erlaubt.



Dobbs.j. Neurovirol (2016) 22:22-32

Wir sollten gleichzeitig wissen, ob dieser Prozess reversibel ist und welche Transkriptionsfaktoren für Maintenance, Translation, Transcription, Metabolic und DNA-Repair verantwortlich sind. Die Substantia Nigra ist Teil des «Behavioral column» und wird durch glutamaterge/GABA-erge Prozesse reguliert. Die Substantia Nigra sollte wieder **Zustimmung** bekommen, aber dieser Behavioural Column, neben der Tatsache, dass Optimismus es reaktiviert, zum Überleben gemacht worden ist.

Neue Akteure bei der Neurodegeneration. Transkriptionsfaktoren, die über PFC-Neuronen aktiviert werden



Es sollte sich dann auch die Frage stellen, wie wir wieder eine erhöhte Produktion dieser Transkriptionsfaktoren bekommen können. Diese Faktoren sind verantwortlich für Wachstum und Neuro-Neo-Genese. Virale Belastungen haben einen sehr negativen Einfluss auf diese Transkriptions-Faktoren.

Virale Belastung viel größer als erwartet



Table Rate ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for Parkinson disease (PD) in people with hepatitis or HIV compared with the reference cohort					
Exposure	Overall outcome	Observed	Expected	RR (95% CI)	p Value
Hepatitis B	PD	44	25.0	1.76 (1.28-2.37)	<.001
Hepatitis C	PD	73	48.5	1.51 (1.18-1.90)	<.001
Autoimmune hepatitis	PD	16	10.1	1.59 (0.91-2.58)	0.087
Chronic active hepatitis	PD	18	15.7	1.15 (0.68-1.81)	0.652
HIV	PD	16	13.7	1.16 (0.67-1.88)	0.635
Outcome at least 1 year after first exposure/admission					
Exposure	Overall outcome	Observed	Expected	RR (95% CI)	p Value
Hepatitis B	PD	38	20.9	1.82 (1.29-2.50)	<.001
Hepatitis C	PD	59	41.3	1.43 (1.09-1.84)	0.008
Autoimmune hepatitis	PD	13	7.4	1.76 (0.94-3.00)	0.061
Chronic active hepatitis	PD	13	13.7	0.95 (0.51-1.63)	0.961
HIV	PD	12	12.3	0.98 (0.50-1.70)	0.954

Pakpoor. Neurology® 2017;88:1-4

Die Viren reagieren mit dem Transkriptionsfaktor OTX wodurch die OTX2 verschwindet. PD-Patienten haben überraschenderweise eine häufigere Vorgeschichte von Hepatitis. Wir sehen einen deutlichen Unterschied zwischen den zu erwartenden Patienten mit viraler Belastung und der Wirklichkeit. Die virale Belastung ist sehr gross und ist Teil des Films von PD.

Wir brauchen etwas, wodurch Glutamat den Behavioural Column erneut aktiviert. Es ist aber unmöglich, die «freiwillige» Bewegung zu erreichen. Ein PD-Patient läuft so schnell er laufen kann, wird jedoch nicht schneller als möglich laufen.

Der einzige Weg, diesen behavioural column wieder zu aktivieren, besteht in «forced exercise». Die Patienten sollten schneller gehen als möglich. Einen PD-Patienten vielleicht einmal bergabwärts laufen lassen, ist keine gute Idee und darum machen wir das mit einem sog. «Ergo-Parko-Meter», einem Velo mit einer Kadenz von 95 Umdrehungen/Minute. Parkinson-Patienten werden keine grössere Kadenz als 60 Umdrehungen/Min. erreichen und werden damit gezwungen, schneller zu drehen als sie können. Am besten ca. eine Stunde pro Tag - oder noch besser: den ganzen Tag. Dies hat eine signifikante Wiederherstellung von Neuronen in der Substantia Nigra zur Folge. Es macht PD damit umkehrbar! Wir können neuronale Verbindungen wiederherstellen. Mittels dieser Therapie werden immer mehr Verbindungen hergestellt.

Dies ist mittels eines Laufbandes auch möglich, jedoch sollte der Patient aktiv unterstützt werden, um damit schneller laufen zu können als er kann.

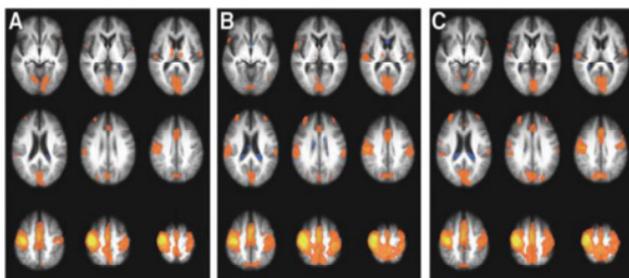
Auflösung bzw. Hemmung der Progression (besser natürlich: Prävention)



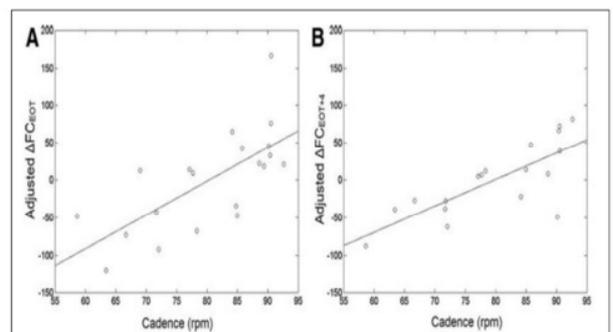
Die Pedalgeschwindigkeit pro Minute ist für die Wiederherstellung funktioneller Verbindungen von grosser Bedeutung



1. Forced Exercise Die Wiederherstellung der funktionalen Verbindung hängt von der Kadenz ab



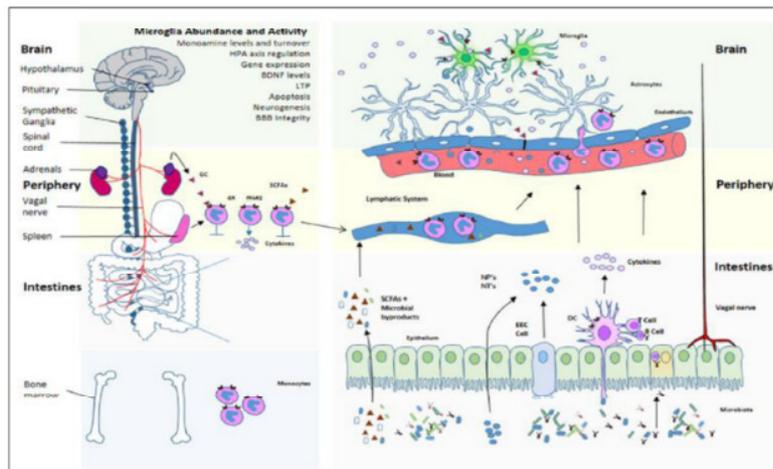
Shah. BRAIN CONNECTIVITY Volume 6, Number 1, 2016



Shah. BRAIN CONNECTIVITY Volume 6, Number 1, 2016

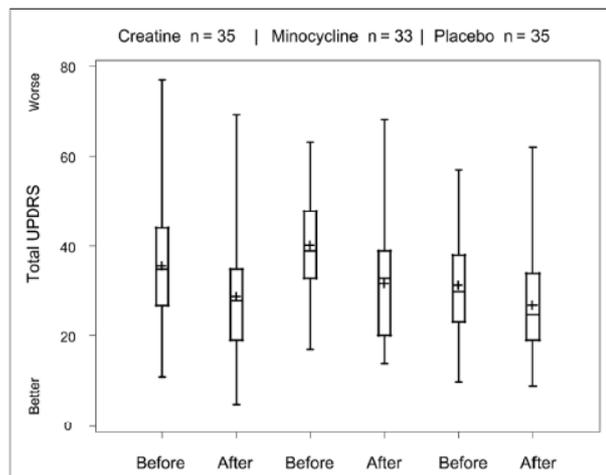
Nebenbei sollten wir natürlich dafür Sorge tragen, dass das Mikrobiom "Anti-Parkinson" wird. Es ist kein Zufall, dass das Antibiotikum Minocyclin und Kreatin das Gesamtergebnis des UPDRS (eine Skala zur Beurteilung von PD-Patienten) Parkinson signifikant verbessert. Wir können deshalb eine metabolische oder eine antibakterielle Intervention durchführen.

Das Mikrobiom; ein vielversprechender Bestandteil neurodegenerativer Behandlungen



K. Rea et al. / Neurobiology of Stress 4 (2016) 23e33

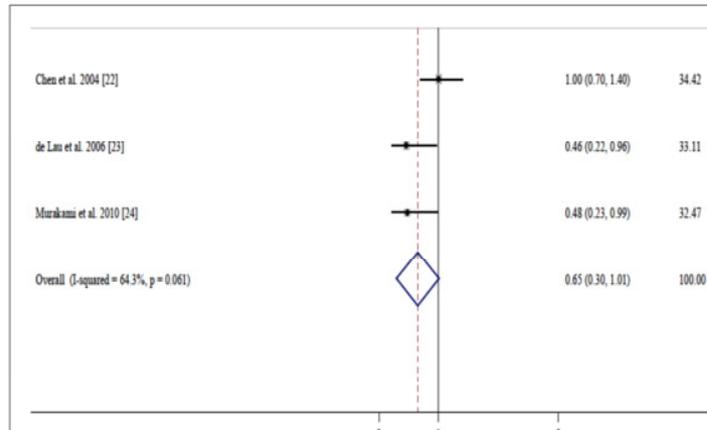
Minocyclin + Creatin in Parkinsonphase II (Sicherheits-) Studie



Clin Neuropharmacol. 2015 March 24.

Eine Meta-Analyse zeigt, dass auch Vitamin B6 das Fortschreiten von Parkinson hemmt. 10-15% der Weltbevölkerung haben einen Vitamin B6 Mangel.

Vitamin B6 – evidenzbasierte Prävention und Hemmung der Parkinsonprogression



Shen. *Nutrients* 2015, 7, 7197-7208;

Vitamin B6 Mangel - Aktueller Stand der Dinge:

Recent data from the Centers for Disease Control and Prevention [1] suggests that 10-12% of the US population is below the 20 nmol/L threshold level of plasma PLP considered to indicate inadequate vitamin B6 status, with at least another 10-15% of the population in the marginal range of 20-30 nmol/L PLP inadequacy. The importance of these observations is that low plasma PLP is associated with higher rates of cardiovascular disease and stroke [2-7]. Whether the low apparent B6 status is due to dietary insufficiency or an inflammatory response, low vitamin B6 status can lead to either systemic or tissue-specific insufficiency of cellular PLP [8, 9]. Alterations in metabolite patterns occurring during experimentally induced vitamin B6 insufficiency [10-16] illustrates the potential for changes in PLP-dependent pathways (including transsulfuration) which could contribute to the pathogenesis. In this mini-review, we will (a) review the basic literature regarding the coenzymatic role of PLP for the transsulfuration enzymes, (b) evaluate the consequences of vitamin B6 insufficiency on CBS and CSE enzymes, and (c) assess the metabolic consequences on the canonical reactions and consider the initial evidence regarding effects on H₂S production.

Biochimie. 2016 July ; 126: 21–26.

Wirkungen von Vitamin B6:

Vitamin B6 ist wichtig für den Stoffwechsel von schwefelhaltigen Aminosäuren (Methionin, Cystein, Taurin); das toxische Homocystein, ein Metabolit von Methionin, kann zu Methionin retromethyliert oder (durch Transsulfurierung) von Vitamin-B6-abhängigen Enzymen in Cystein umgewandelt werden; P5P ist an der Blutbildung und dem Sauerstofftransport im Körper beteiligt; das Coenzym ist essenziell für die Synthese von Häm (Bestandteil des Hämoglobins); P5P ist essenziell für die Bildung von Myoglobin, ein Hämoglobin-verwandtes Protein, das für den Sauerstofftransport von der Zellmembran zu den Mitochondrien in der Muskelzelle sorgt; außerdem ist das an Glycogenphosphorylase gebundene P5P an der Freisetzung von Energie aus Glycogen beteiligt; P5P ist essenziell für die Synthese von Cytochromen und Coenzym Q10 für den Energiestoffwechsel in Zellmitochondrien; Vitamin B6 ist an der Synthese von Purinnucleotiden (Vorläufern von RNA und DNA), Thymidylat (DNA-Präkursor) und Sphingomyelin (Bestandteil der Zellmembran) beteiligt und ist daher für eine normale Zellfunktion und Zellteilung wichtig; P5P ermöglicht die Synthese der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin, Norepinephrin, Epinephrin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA); P5P hemmt die Aktivität von Steroidhormonen (Sexualhormone, Vitamin A, Vitamin D, Schilddrüsenhormon) durch Bindung an Steroidrezeptoren, wodurch die steroidabhängige Genexpression reduziert wird; reguliert!!! Vitamin B6 ist wichtig für eine normale humorale und zelluläre Immunreaktion.

Normalerweise wird aus

Homocystein mit Hilfe von Vitamin B6, H₂S produziert. H₂S ist einer der wichtigsten Neurotransmitter im Gehirn (Hypocampus) und im Darm. Es ist ein Neurotransmitter, der glatte Muskelgewebe entspannt. Vitamin B6 kann die Ursache von Verstopfung bei PD sein, wenn die Darmperistaltik nicht richtig funktioniert.

Psychologische Funktionen von H₂S

H₂S (Neurotransmitter und Entspanner von glattem Muskelgewebe)

1. Hippocampus LTP über NMDA
2. Entspannung der Thoraxaorta, Pfortader und Ileum
3. Schutz der Mitochondrien über 3-Mercaptopyruvat-Schwefel-Transferase (3MST)
4. Wiederherstellung von reduziertem Glutathion

Kimura. Exp Physiol 96.9 pp 833–835 (2011)

Zudem führt H₂S zu einer Relaxation der Thoraxaorta, der Pfortader und des Ileums (Dünndarmabschnitt), schützt die Mitochondrien gegen Verletzungen und trägt zur Wiederherstellung von reduziertem **Glutathion** bei. H₂S ist damit sehr wichtig und ist ein zytoplasmatisches Anti-Oxidans. Während der Freisetzung von H₂S werden auch **Lanthionin** und **Homolanthionin** freigesetzt. Beide Substanzen sind **Amorfrutine** welche wir auch in bestimmten Hülsenfrüchten finden.

Jetzt verstehen wir auch, weshalb **Macuna Pruriens** besser als Dopamin wirkt. Es ist eine Hülsenfrucht und beinhaltet nicht nur L-Dopa sondern auch Amorfrutine. Wir wissen, dass alle Hülsenfrüchte L-Dopa beinhalten. Viele Italiener leiden an Fabiasis, einer Genmutation, , wodurch L-Dopa in Hülsenfrüchten vermehrt in Dopamin umgewandelt werden kann, aber nicht schnell genug wieder abgebaut wird. Dies führt z. B. zu einer schmerzhaften Erektion; einer sogenannten «Fabiasis». Italiener sind nicht die super Liebhaber, sie leiden an **Fabiasis**.

Physiologische Funktionen von Lanthionin und Homolanthionin

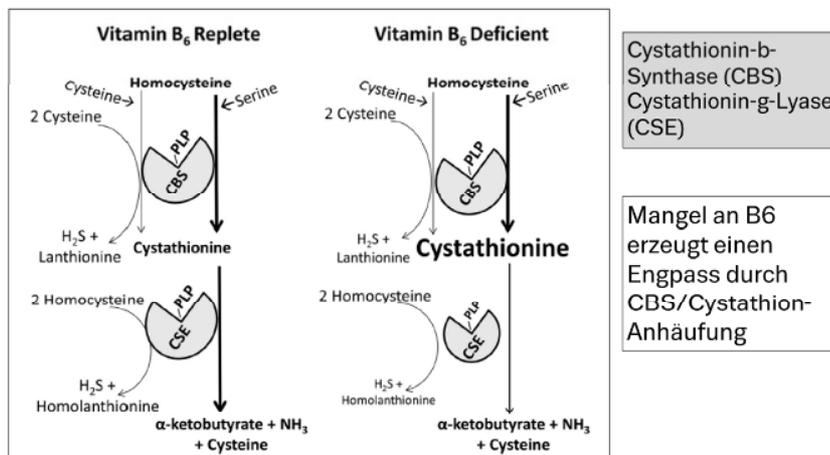
(Stimulierung mit Amorfrutinen (Weidner PNAS 2012) aus bestimmten Hülsenfrüchten)

1. Anti-inflammatorisch (Darm)
2. Erhöhung der Insulinsensitivität
3. Anti-Krebs-Wirkung (mehrere Gewebe)
4. Anti-virale Wirkung

Wang, A., Muralidhar, P., Cooper, J., Gnanaprakasam, B.S., Blanton, G., Sureshbabu, P. et al. (2012) Inhibition of gut inflammation by the presence of AMFRutin in a novel transgenic maize for indoleacetylglucosin biosynthesis. *Plant Biotechnology* 25(1):1-12.
 Wang, A., Muralidhar, P., Gnanaprakasam, B.S., Blanton, G., Sureshbabu, P., Cooper, J. et al. (2012) Inhibition of gut inflammation by the presence of AMFRutin in a novel transgenic maize for indoleacetylglucosin biosynthesis. *Plant Biotechnology* 25(1):1-12.
 Wang, A., Muralidhar, P., Gnanaprakasam, B.S., Blanton, G., Sureshbabu, P., Cooper, J. et al. (2012) Inhibition of gut inflammation by the presence of AMFRutin in a novel transgenic maize for indoleacetylglucosin biosynthesis. *Plant Biotechnology* 25(1):1-12.
 Wang, A., Muralidhar, P., Gnanaprakasam, B.S., Blanton, G., Sureshbabu, P., Cooper, J. et al. (2012) Inhibition of gut inflammation by the presence of AMFRutin in a novel transgenic maize for indoleacetylglucosin biosynthesis. *Plant Biotechnology* 25(1):1-12.

Das Vitamin B6 produziert u.a. H2S, Lanthionin und Homolanthionin. Alle Substanzen auf unserer Welt kennen wir mit einer umgekehrten U-Form und Wirkung. Dies bedeutet z.B., wenn wir einen Vitamin B6 Mangel haben, dann wird Homocystein schon in **Cystathion** umgewandelt aber nicht weiter umgewandelt.

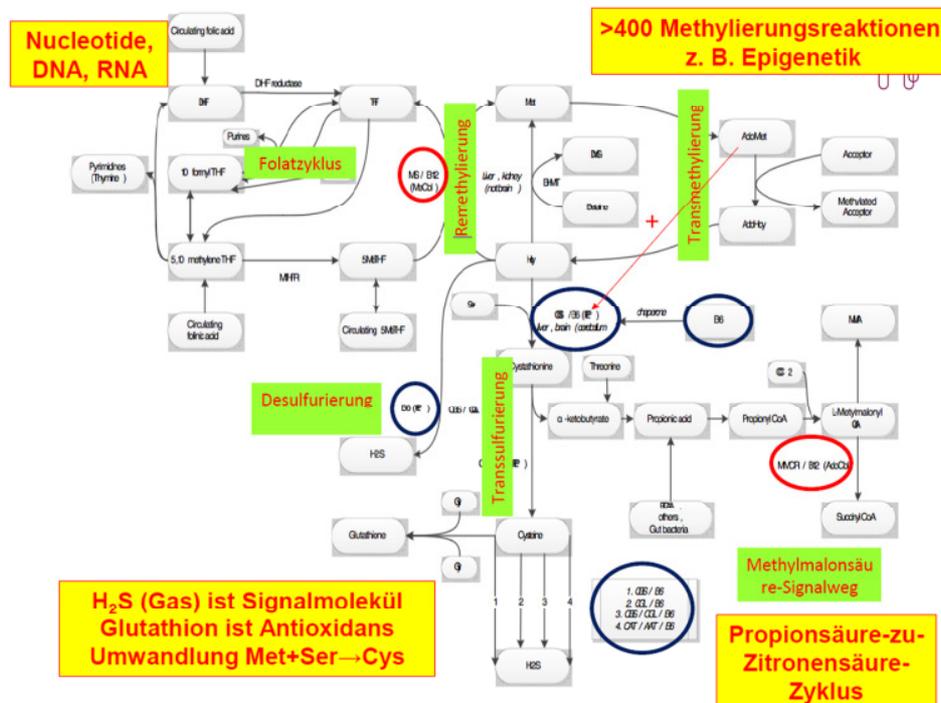
Vitamin B6 induziert die Bildung von Cystathion, Cystein (erforderlich zur Bildung von Glutathion), H2S, Lanthionin und Homolanthionin



Gregory. Biochimie 126 (2016) 21e26

Dies führt zu einer Anhäufung von Cystathion, was wiederum zu einer zu hohen Produktion von Lanthionin ohne die Produktion von Homolanthionin führt. Jetzt wird es toxisch.

Vitamin B6 sollte damit eine im Protokoll stehende Intervention für Parkinson Patienten sein. Vitamin B6 hat einen grossen Einfluss bei Parkinson Patienten, weil bereits im enterischen Nervensystem Toxine entstehen können.



Bei einem Mangel an Vitamin B6 wird der Prozess auf Cystathion-Ebene gestoppt, damit kein Glutathion Antioxidans und H₂S produziert werden kann. Die Mitochondrien bekommen damit ein Problem bei der Bildung von **Succinyl Co-Enzym-A**, der wichtigste Schritt bei der ATP-Freisetzung und das Cystathion wird nun in Propionsäure umgewandelt. Propionsäure, ein SSFA, wird jetzt toxisch.

Dieses Problem sehen wir am häufigsten bei Parkinson-Patienten mit einem «Small intestinal Bacterial Overgrowth Syndrom» (SIBO). 95% der Parkinson-Patienten kennen ein SIBO. Sie haben viel zu viele Bakterien in ihrem Darm und bekommen dann diese zusätzliche Symptomatik.

Eines der grössten Probleme, das dann entsteht, ist Vitamin B12 Mangel, da die Propionsäure die Vitamin B12 bildenden Bakterien «stiehlt».

Propionsäure bildende Bakterien:

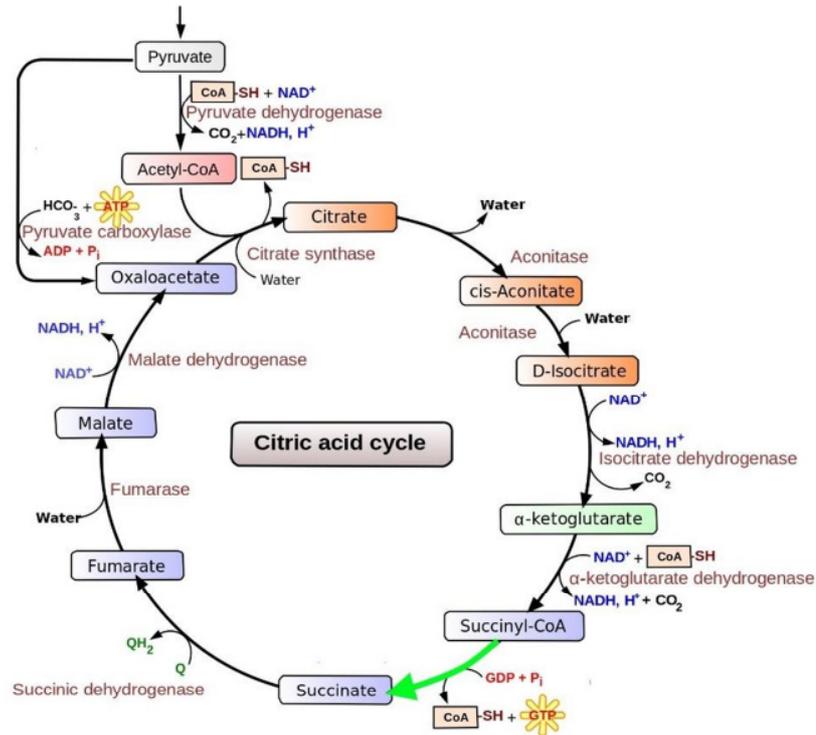
- **Akkermansia Muciniphila**
- **Propionibakterium Acne** (ein langsam wachsendes grampositives, anaerobes Bakterium. Parkinsonpatienten haben früher oft Akne gehabt)

Um die Propionsäure in 2 Schritten in Succinylsäure umzubauen, wird Vitamin B12 benötigt. Bakterien aber drehen diesen Prozess um: sie stehlen Vitamin B12 wodurch Succinylsäure erneut in Propionsäure umgewandelt wird.

Hierdurch entstehen eigentlich 2 Probleme: Vitamin B12 Mangel und ein zu viel an Propionsäure, welche jetzt hoch neurotoxisch wird. Als erstes in unserem Darm selbst.

Wir sollten bei Patienten mit einer neurologischen Krankheit auch immer an einen Vitamin B12 Mangel denken. Wir sollten immer mit einer hohen Dosis Vitamin B12 beginnen, lieber nicht oral, denn es darf nicht durch Bakterien genutzt werden. Intravenös oder sublingual sind die besseren Wahlmöglichkeiten. Deswegen sollten wir Patienten mit einer degenerativen neurologischen Krankheit nie das **Cyanocobalamin** (die synthetische Form von Vitamin B 12) geben, weil dieses durch Bakterien “geklaubt” wird.

Es sollten zwischen 3-5 mg **Methyl-** oder **Acetyl-Cobalamine** sein, welche nicht zu "klauen" sind. Vitamin B6 dafür mindestens 25 mg, jedoch nie mehr als 100 mg. Vitamin B6 selbst kann nämlich auch wieder toxisch werden! Um die Mitochondrien wieder zu reaktivieren, sollten wir 20 gr **Creatin** täglich über einen Monat verabreichen.



Dünndarmföhlbesiedlung (DDFB) oder SIBO.

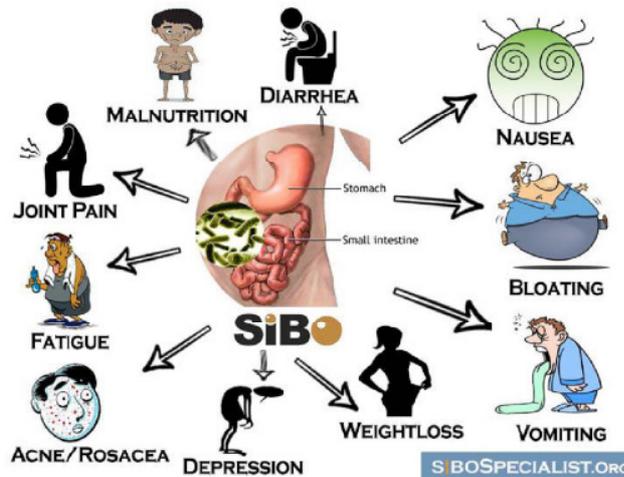
Definition von SIBO:

$\geq 1 \times 10^3$ coliforme Bakterien (d. h. koloniebildende Einheiten (cfu) (pro ml. proximaler Jejunalaspiration) bei Patienten mit typischen klinischen Merkmalen z.B.:

Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall.

Das Vorhandensein überschüssiger Mengen von Bakterien im Dünndarm besagt noch nicht, ob diese Bakterien Schäden verursachen oder nicht, ein Gesichtspunkt der oft missverstanden wird.

SIBO kann Entzündungen und Maldigestion/Malabsorption verursachen.



Folgen für den Darm durch SIBO:

Motilität und Nährstoffaufnahme

- Fett-Malabsorption
- Kohlenhydrat-Malabsorption
- Protein-Malabsorption
- Vitamin-B12-Malabsorption

Obwohl enterische Bakterien Cobalamin synthetisieren, konkurrieren sie auch erfolgreich mit dem Wirt um dessen Resorption. Nur Anaerobier sind in der Lage, an den intrinsischen Faktor gekoppeltes Vitamin B12 zu nutzen, und daher ist ihre Beseitigung notwendig, um die normale ideale Resorption wiederherzustellen. Malabsorption von Vitamin B12 kann zu Anämie und neurologischen Störungen führen. Mangel an Vitamin B12 resultiert aus der Nutzung von an den intrinsischen Faktor gekoppeltem Vitamin B12 durch anaerobe Bakterien.

Morphologie und Histopathologie

Systemische Auswirkungen

- Hepatische Enzephalopathie
- D-Laktatazidose
- Nicht-alkoholische Fettleber

Der Konsum von Wein und Schokolade sind Parkinson Risikofaktoren.

100 Gramm Schokolade / Tag (0,36 - 0,83 mg / Tag)

Bei Mäusen können wir mit einer Menge von 0,63 – 1,25 mg / Tag innerhalb von 7 Tagen Parkinson

auslösen **β-Phenethylamin (PEA)**: Zum Glück sind wir keine Mäuse, aber leider häuft sich **β-Phenethylamin** an und darum ist es nicht empfehlenswert, jeden Tag Schokolade zu essen. Dies könnte auch erst Jahre später eine toxische Grenze erreichen.

Zum Glück finden wir auch in Schokolade und vor allem in Wein genügend **Polyphenole**, welche wiederum gegen Parkinson schützen (Protektoren gegen zytoplasmatische Oxidantien).

So wie wir wissen, dass MS eine **NEU5GC** Krankheit ist, ist Parkinson eine Krankheit mit einem **Mangel an NEU5AC**. PD Patienten haben zu wenig essentielle Zucker-Moleküle (**Fucose oder Mannose**), um NEU5AC zu bilden.

PD kennen wir auch als eine «Pilz-Defizienz Krankheit». Sie essen zu wenig Pilze worin zu wenig von diesen Zucker-Molekülen vorhanden sind. Wir sollten dann auch die Menge an NEU5AC erhöhen.

Fucose, nicht zu verwechseln mit Fructose, ist ein Monosaccharid und eine der essentiellen Zuckerarten, die für die Zell-Zell-Kommunikation benötigt werden. Sie wird auch Methylpentose genannt, da sie ein methylierter Desoxyzucker ist. Fucose kommt in zwei enantiomeren Formen vor: L-Fucose (auch Isodulcit) und D-Fucose. Im Menschen kommt Fucose u. a. in extrazellulären Muco- und Glycoproteinen, in der Muttermilch (Bifidus-Faktor) und in Blutgruppensubstanzen (A, B und H, Lea) vor. Bei Bakterien kommt sie als antigenes Polysaccharid in der Bakterienzellwand vor.

NEU5AC (FUCOSE) MANGEL und PARKINSON:

Sialylation

Sialylated IgGs, i.e., IgG with attached *N*-acetylneuraminic acid, have a reduced capacity to ligate Fcγ-RIIIa on natural killer cells thereby lowering inflammatory activity via antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) (Scallon et al. 2007; Böhm et al. 2012). A reduced level of sialylation, particularly monosialylation, was seen in the PD cases, with reduced relative abundances of biantennary digalactosylated monosialylated glycans (GP17), biantennary digalactosylated disialylated glycans (GP21), biantennary galactosylated sialylated glycans (FGS/(FG + FGS)), biantennary monogalactosylated monosialylated glycans (FG1S1/(FG1 + FG1S1)), and biantennary digalactosylated monosialylated glycans (FG2S1/(FG2 + FG2S1 + FG2S2)). Although there was no detectable difference in all disialylated glycans (FG2S2/(FG2 + FG2S1 + FG2S2)), these combined results (Table II) suggest a reduced capacity for individuals with PD to prevent ADCC caused inflammation, at least in terms of sialylation.

Parkinson-Patienten, die singen, zeigen ein deutlich besseres Verhalten und haben eine bessere Prognose. Mit Hilfe von Rhythmen funktionieren PD-Patienten viel besser. Wenn sie in einem bestimmten Rhythmus singen, bewirkt dies eine Verbesserung in den Armen und schlussendlich auch in den Beinen. Gerade umgekehrt wie beim Parkinson-Velo. Es gibt neo-neuronale Verbindungen. Sich singend zu bewegen wäre natürlich noch besser.

Singen als Parkinsontherapie – «clinical PNI at its best».

Einer der letzten Schritte (Polymorphismus) in der Entwicklung und der Entstehung von PD, ist die sog. Licht-Verschmutzung.

In der Epidemiologie von PD sehen wir, dass PD-Patienten vornehmlich in Grossstädten leben. In Holland finden wir die meisten PD-Patienten im Westen (Amsterdam bis Rotterdam) des Landes. Diese Region (Randstad) ist ein grosser «Lichtpuff».

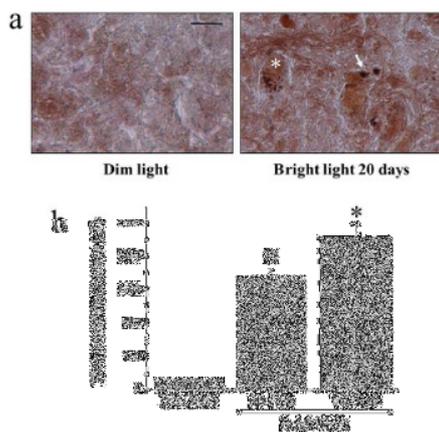


Die Gewächshäuser in Holland strahlen mit 10.000 Lux die ganze Nacht hindurch. Lichtverschmutzung lässt den Risikofaktor für die Entstehung von PD mit einem Faktor von 13 zunehmen (Romeo. Scientific reports 3:1395. 2013). Es gibt keinen heftigeren Risikofaktor für Parkinson als Lichtverschmutzung. Das Licht hat einen direkten Einfluss auf die Melanin-Anhäufung in der Substantia Nigra (Nigra wegen des Melanins).

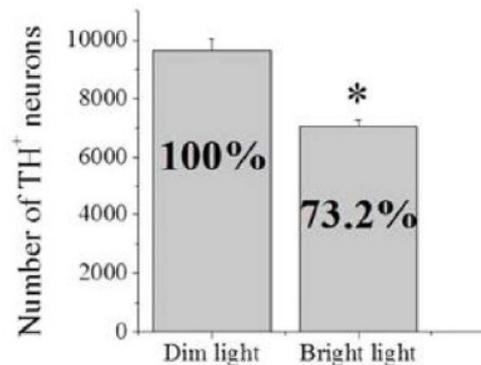
Die Neuro-Melanin-Anhäufung durch Lichtüberbelastung nimmt nämlich ab und dies sollten wir wieder mittels «intermittend light pulsations» versuchen, zu erhöhen. Wir benutzen dafür hormetische «bright light» Sequenzen. Der Licht-Kontakt sollte nicht länger als 12 Sekunden pro Tag betragen. Deswegen sollte man eine Blaulichtfilter-Sonnenbrille tragen. In 15 Tagen hat man dann 10.000 Lux bekommen(morgens früh auf 20 cm Entfernung).

Alle Parkinson Symptomatiken haben sich danach verbessert.

Die Licht-Verschmutzung sollte raus, um dann mittels kurzen 20-minütigen Reizen die Melanin-Produktion wieder zu normalisieren.



Neuromelanin-Anhäufung



Verlust von Tyrosin-Hydroxylase-Neuronen

Romeo. Scientific reports 3:1395. 2013

Hormetische BRIGHT-LIGHT-Therapie: 15 Tage, 10.000 LUX bei 20 cm Entfernung. Verbesserung aller Parameter bei PD.

Paus. Movement Disorders, Vol. 22, No. 10, 2007

TABLE 2. Effects of BLT on UPDRS, depression, and daytime sleepiness

	Active treatment (n = 18)			Placebo (n = 18)		
	Before BLT	After BLT	P	Before BLT	After BLT	P
UPDRS I	2.6 ± 1.6	1.6 ± 1.4	<0.01	1.6 ± 1.9	1.3 ± 1.5	n. s.
UPDRS II	12.6 ± 6.8	11 ± 7.7	<0.01	9.2 ± 4.6	8.8 ± 5	n. s.
UPDRS III total	24.8 ± 10.1	24.6 ± 10.8	n. s.	19.3 ± 11.5	18.4 ± 10.9	n. s.
tremor	4 ± 2.5	3.3 ± 2.5	<0.05	2.5 ± 2.5	2.2 ± 2.6	n. s.
bradykinesia	9.4 ± 3.9	10 ± 4.3	n. s.	8.2 ± 5	8.4 ± 5	n. s.
rigidity	6.7 ± 5	6.2 ± 4.6	n. s.	4.3 ± 3.9	3.8 ± 2.5	n. s.
UPDRS IV	1.8 ± 1.9	1.1 ± 1.7	<0.05	2.3 ± 2.3	2.1 ± 2.3	n. s.
BDI	9.9 ± 6.1	7.7 ± 5.1	<0.05	8.7 ± 6.1	6.5 ± 1.5	n. s.
BDI > 10 ^a	16.3 ± 5.9	12 ± 5.5	<0.05	14.1 ± 5.8	12 ± 6.9	n. s.
ESS	9.2 ± 4.8	7.7 ± 4.3	<0.05	7.9 ± 4.8	6.5 ± 4.4	<0.05
ESS > 10 ^b	13.9 ± 3.4	11 ± 3.9	<0.05	15.3 ± 3.9	11 ± 3.7	<0.05

^aBDI > 10: active treatment n = 6, placebo n = 7; ESS, Epworth sleepiness scale.

^bESS > 10: active treatment n = 7, placebo n = 4.

p: paired t-test; BLT, bright light therapy; n. s., not significant; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (I mentation, mood, behavior; II activities of daily living; III motor examination; IV complications of therapy); BDI, Beck's depression inventory.

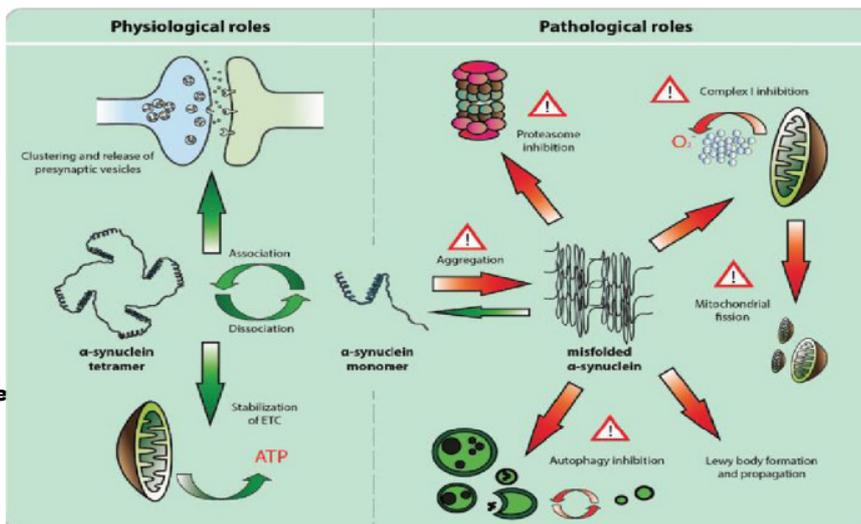
Der ganze Parkinson-Film hat mit der Anhäufung von α -Synuclein zu tun. α -Synuclein ist ein Eiweiss und durch alle jetzt benannte Risiko-Faktoren wird es falsch «gefaltet» und dadurch entsteht eine Lewis-Body Formation und es gehen z.B. Mitochondrien kaputt.

Wir wollen dann auch:

- Dass sich Sachen Verbessern
- Dass mehr Verbindungen entstehen
- Es weniger Verletzungen gibt
- Dass sich die Kortisol Empfindlichkeit verbessert
- Weniger anwesende angehäufte α -Synuclein Moleküle

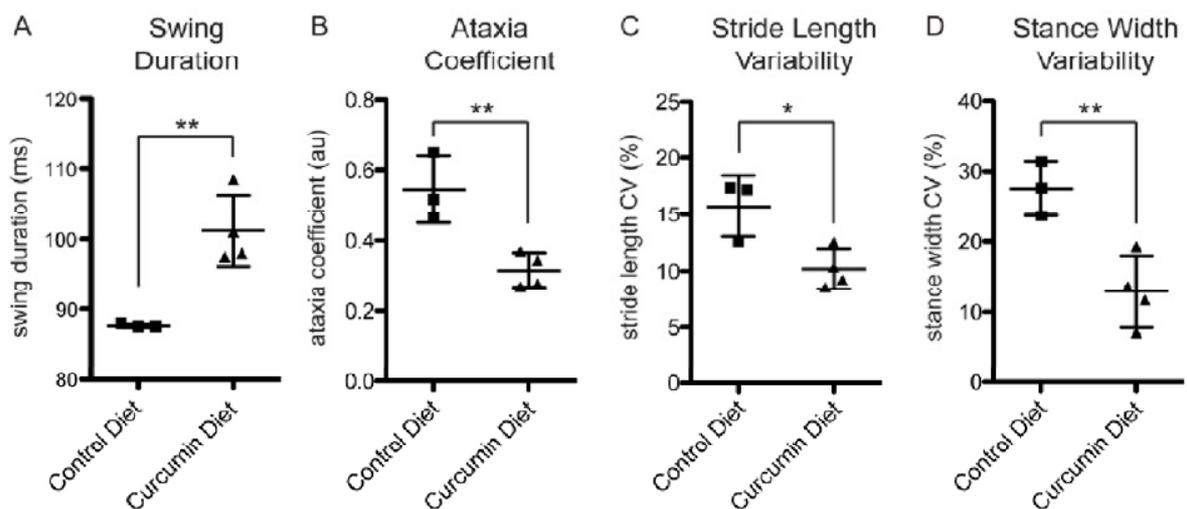
Normalerweise zur Bildung von Vesikeln erforderlich. Bei fehlerhafter Faltung entstehen vielfache Schäden an Neuronen und vor allem auch an Dopamin-bildenden Lewis-Zellen.

Alpha-Synuclein- (α -Synuclein) Aggregation als zentraler Prozess innerhalb der Pathophysiologie von Parkinson



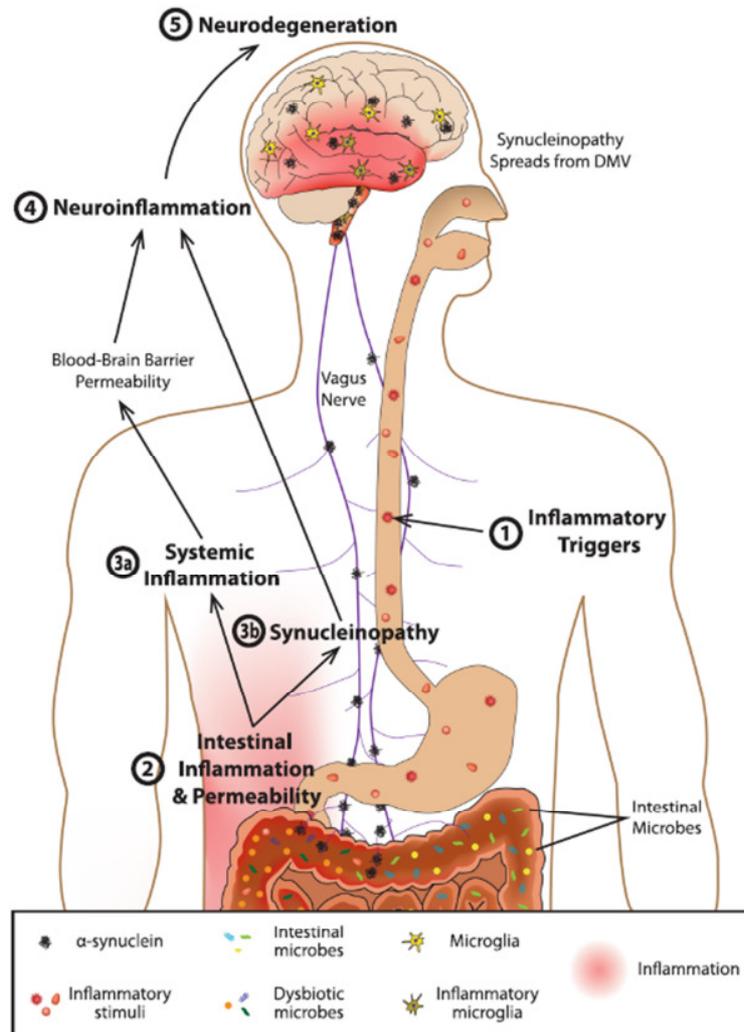
Oral eingenommenes (sogar in sehr geringe Dosis) Curcumin ist verantwortlich für den Abbau von α -Synuclein Molekülen im Darm und im Gehirn.
 Curcumin kann über die Nahrung eingenommen werden.
 Wir sollten 10 Gramm Curcuma pro Tag zu uns nehmen.

Bereits eine geringfügige Erhöhung von Curcumin im Blut verbessert das motorisches Verhalten bei „Parkinson-Mäusen“.
 Eine tägliche Gelbwurz-Diät scheint medizinisch zu wirken.



Spinelli KJ, Osterberg VR, Meshul CK, Soumyanath A, Unni VK (2015) Curcumin Treatment Improves Motor Behavior in α -Synuclein Transgenic Mice. PLoS ONE 10(6)

Die Darmflora ist aus dem pathophysiologischen Prozess von PD NICHT wegzudenken.



Model of gut-originating, inflammation-driven PD pathogenesis. In a susceptible individual, inflammatory triggers (1) initiate immune responses in the gut that deleteriously impact the microbiota, increase intestinal permeability, and induce increased expression and aggregation of α SYN (2). Synucleinopathy may be transmitted from the gut to the brain via the vagus nerve (3b), and chronic intestinal inflammation and permeability promote systemic inflammation, which, among other things, can increase blood-brain barrier permeability (3a). Intestinal inflammation, systemic inflammation, and synuclein pathology in the brain all promote neuroinflammation (4) which drives the neurodegeneration that characterizes PD (5)

Houser. Parkinson Model Parkinson's Disease (2017) 3:3

Bezüglich der MS ist die Pathophysiologie besser erforscht.

Alle Schritte hier sind bekannt, was aber besonders ist bei PD Patienten ist das die «verspätet» sind, weil Dopamin das Biorhythmus nach vorne schiebt, verfrüht. Dopamin Mangel bedeutet dann dass die Patienten «verspätet» werden.

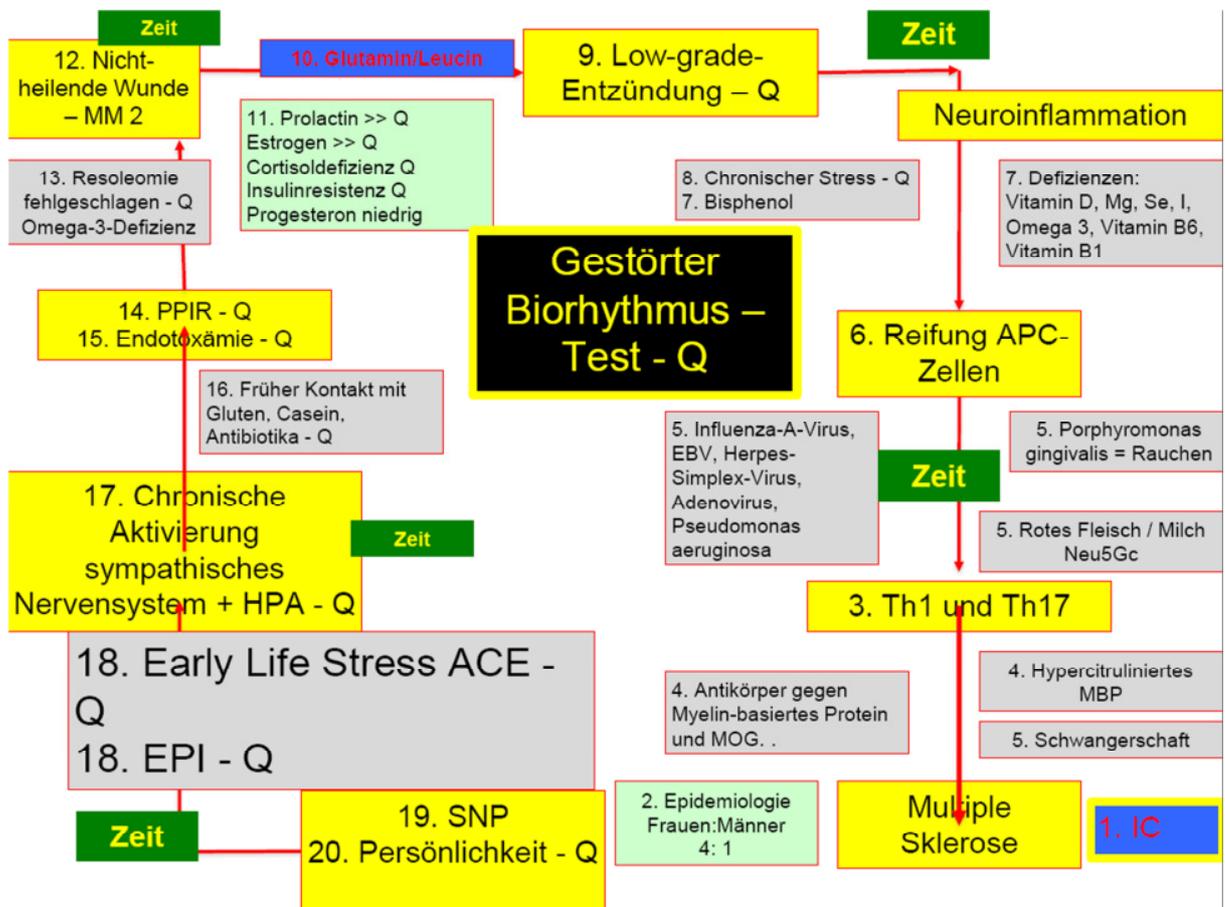
Bei MS ist diese Verzögerung sogar ein Faktor für die Schwere des Verlaufs der Erkrankung. Je grösser die Verzögerung ist, desto schlechter ist die Prognose. Es ist deshalb wichtig, den Biorhythmus von MS-Patienten so schnell als möglich wiederherzustellen. MS-Patienten sollten deutlich «verfrüht» werden, ca. 2–3 Stunden.

Wir «verspäten» mittels:

- Sport am frühen Morgen
- Tageslichtlampe spät am Abend

Wir «verfrühen» mittels

- Tageslichtlampe morgens
- Melatonin abends



Vorverlegter circadianer Rhythmus

Variables	Study groups			P value
	MS+severe fatigue	MS+mild fatigue	Control group	
Age (year)	35±8.3	31±8.8	32±9.1	>0.05
Sex (female) n (%)	48 (80%)	48 (80%)	80%	>0.05
EDSS (mean±SD)	2.8±0.9	2.5±0.7	N/A	0.115
PSQI (mean±SD)	7.9±4.5	5.9±3.6	4.5±2.4	<0.0001

EDSS=Expanded disability status scale; PSQI=(Pittsburgh sleep quality index) and FSS=Fatigue severity scale; MS=Multiple sclerosis; The results are presented as n (%) or mean (SD)

Najafi. J Res Med Sci. 2013 Mar; 18(Suppl 1): S71–S73

Epidemiologie MS

2,3 - 3,5 /1 Frauen / Männer. Vor 20 Jahren betrug dieses Verhältnis noch 1:1! Es kann darum nicht genetisch bedingt sein, jedoch hat sich vermutlich etwas an unserer Umwelt geändert, weshalb Frauen vermehrt anfälliger für MS geworden sind.

140-108/100.000 (USA-Europa)

2,2-2,1/100.000 (Afrika und Asien)

189/100.000 (Schweden)

22/100.000 (Albanien)

ein deutlicher Nord/Süd Gradient (Vitamin D3)

Durchschnittlicher Beginn = 30 Jahre

In den letzten 20 Jahren Anstieg bei Frauen (Ernährungsfaktoren)

Nord>Süd

2,3 Millionen Menschen weltweit

Ther Adv Neurol Disord (2013 6(4) 237-248

MS-Typologie:

G. van de Veen 2018 © kPNI

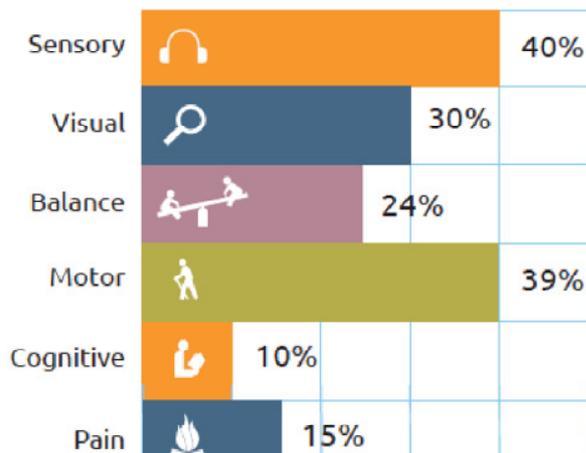
97/145



“Setting new standards in multiple sclerosis care and research.” Editorial in Lancet Neurol. 2012 Oct;11(10):835. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70214-4.

Diagnostische Kriterien:

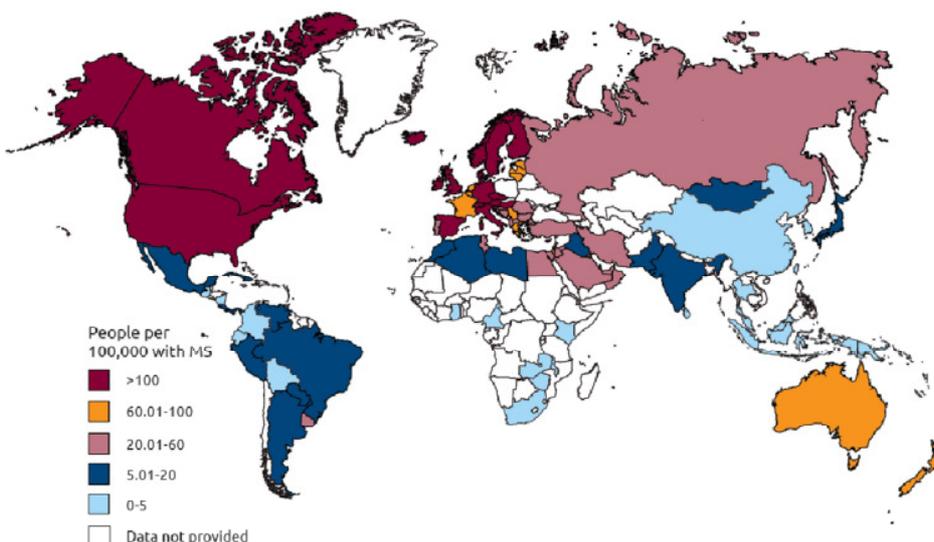
SYMPTOME



The most common diagnostic criteria for MS are the McDonald Criteria

The McDonald Criteria make use of advances in MRI techniques to allow diagnosis to be made at an earlier stage, and therefore offer the potential for earlier treatment and support. 96% of the 98 countries that provided data in

PREVALENCE BY COUNTRY (2013)



ted using the McDonald
 ng 100% of high and
 come countries, 89% of
 come, and 87% of low
 !S.

Blonde Haare, blaue Augen,
Lactasepersistenz, weiße Haut

Ätiopathogenese

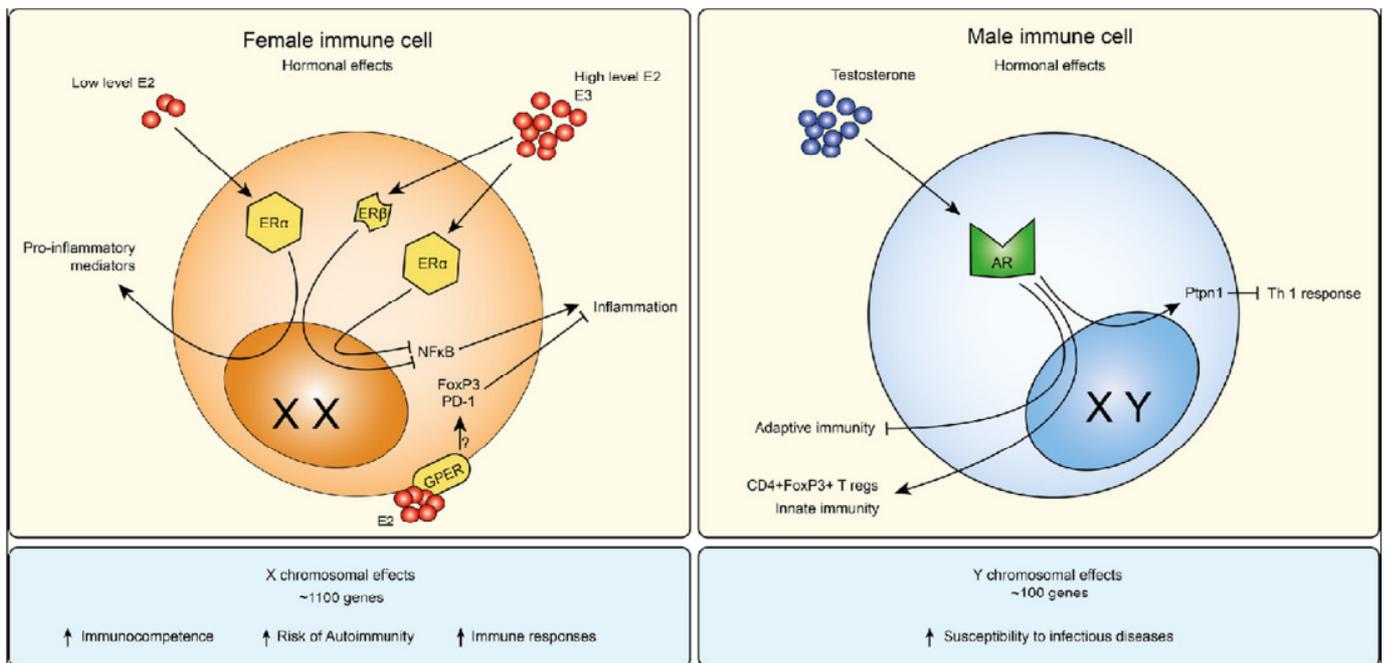
Menschen mit blonden Haare, blauen Augen, heller Haut und Laktase-Persistenz können Laktose viel besser abbauen, können jedoch leider auch die Mimikry Eiweiss Moleküle in Milch besser aufnehmen. Wenn sie Milchprodukte essen oder trinken, haben sie damit eine grössere „**Neo-Antigen-Belastung**“. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen liegt auch darin, dass bei Frauen das Östradiol eigentlich ein Th1-Hemmer ist, bei Männern ist das das Testosteron.

Nach ihrer Menarche sollten Frauen kein MS bekommen können, da das Th1-System unterdrückt wird. Oft sehen wir nach einer Schwangerschaft, dass Frauen nach einem Jahr an MS erkranken, weil dann oft die Östradiol-Produktion zusammen gebrochen ist und Th1 dadurch vermehrt freigesetzt wird.

Eigenartig ist es , wenn Männer MS bekommen, weil Testosteron einen sehr starken Einfluss auf die adaptive Immunität hat. Wenn Männer dann MS bekommen haben, ist es empfehlenswert, an das TEKST/KONTEKST Model zu denken.

Für einen maskulinen Mann mit einem dopaminergen Gehirn und einer sehr starken intrinsischen Motivation ist es sehr schwierig, MS zu bekommen. MS ist ein sehr **serotonerges Krankheitsbild**. Wenn Männer mit einer serotonergen Persönlichkeit in einer sehr dopaminergen Umgebung leben müssen, kommen sie natürlich in eine Konfliktsituation. Leider denken viele Männer, dass sie „Leader/Leiter“ sind, aber eigentlich sind sie „Followers/Anhänger“.

Viele männliche MS-Patienten sind in Führungspositionen angestellt, haben jedoch einen nicht führenden Phänotypen, was zu einem Konflikt führt.



Neuroscience and Biobehavioral Reviews 67 (2016) 137–146

Effects of hormonal and genetic sex differences on the immune system.

Several mechanisms of immune modulation by sex hormones and sex chromosomes have been identified. In the female immune system, estrogen signals via ER α and ER β , which translocate to the nucleus. ER α signaling induces pro-inflammatory mediators at low levels of estrogen, while at higher concentrations the inflammatory response is reduced by a blockage of NF κ B. The latter pathway also seems to be activated via ER. The membrane receptor GPER may act as an estrogen receptor as well and its activation is hypothesized to inhibit inflammation via non-genomic induction of FoxP3 and PD-1. In the male immune system binding of testosterone to the AR induces nuclear signaling which downregulates the adaptive immune system and blocks Th1 response via upregulation of Ptpn1. On the other hand, AR signaling can increase innate immunity and induce regulatory T cells. X chromosomal effects are thought to cause increased immune competence and generally stronger immune response but may also enhance the risk of autoimmunity in females. In contrast, Y chromosomal effects on the immune system may cause enhanced susceptibility to infectious diseases. Arrows indicate activation or upregulation; Bars signify blockage or downregulation. AR: androgen receptor; E2: estradiol; E3: estradiol; ER: estrogen receptor; Foxp3: Forkheadbox P3; NF κ B: nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells; PD-1: Programmed cell-death protein 1; Ptpn1: protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 1; T regs: regulatory T cells

Es ist alles Teil des MS-Films:

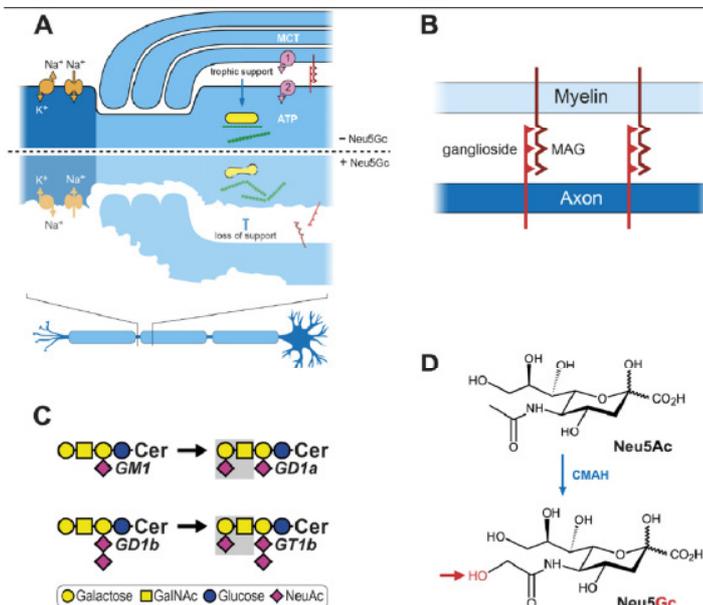
- Neu5GC
- Citrullinierung
- Rauchen
- Propionsäure Anhäufung
- Porphyromonas gingivalis
- **Pneumonia igianosa (?)**

Letztere sind Bakterien, die in der Lage sind, PAD4 (**Protein Arginine Deiminase 4**), Citrulline, zu produzieren.

MS ist eine Immunreaktion gegen freies Myelin, keine Immunreaktion gegen die Neuronen. Die Myelinschicht ist durch eine bestimmte Ursache nicht mehr mit seinem Axon verbunden und dies führt zu einer Immunreaktion.

Normalerweise ist das Myelin mit seinem Axon verbunden, aber wenn NEU5GC eingebaut wird, verliert es diese Verbindung. Auf diese Art und Weise löst NEU5GC MS aus.

Es stimmt nicht, dass bei MS Antikörper gegen NEU5GC gefunden werden. Es werden Antikörper gegen Citrulline gefunden, aber Citrullinierung ohne dass sich die Myelinschicht frei im Gehirn befindet, würde nie MS auslösen. NEU5GC ist verantwortlich für den „loss of support“ welcher zu einer GLIA-Zell-Entzündung (einer Neuroinflammation) und einer M1 Änderung führt. Genau wie bei Parkinson, sie werden entzündungsanfällig. Der Basisprozess von NEU5GC ist, dass die Myelinschicht **citrulliniert**.



Weitere Unterschiede = GLIA-Zellen = Neuroinflammation

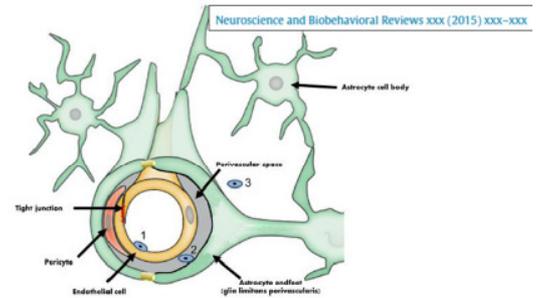


Fig. 1. Schematic illustration of the post-capillary venule is demonstrated. The intercellular space between single endothelial cells is sealed by tight-junctions, thus restricting leucocyte egress from the blood stream. In a first step, leucocytes adhere to the luminal endothelial membrane (1), transmigrate through the endothelial barrier before they reach the perivascular Vircho-Robin space (2). Further migration of recruited leucocytes into the brain neuropil is restricted by perivascular astrocyte processes (i.e. glia limitans perivascularis). Astrocyte function and glia limitans stability is, thus, an important aspect of neuropil protection in multiple sclerosis.

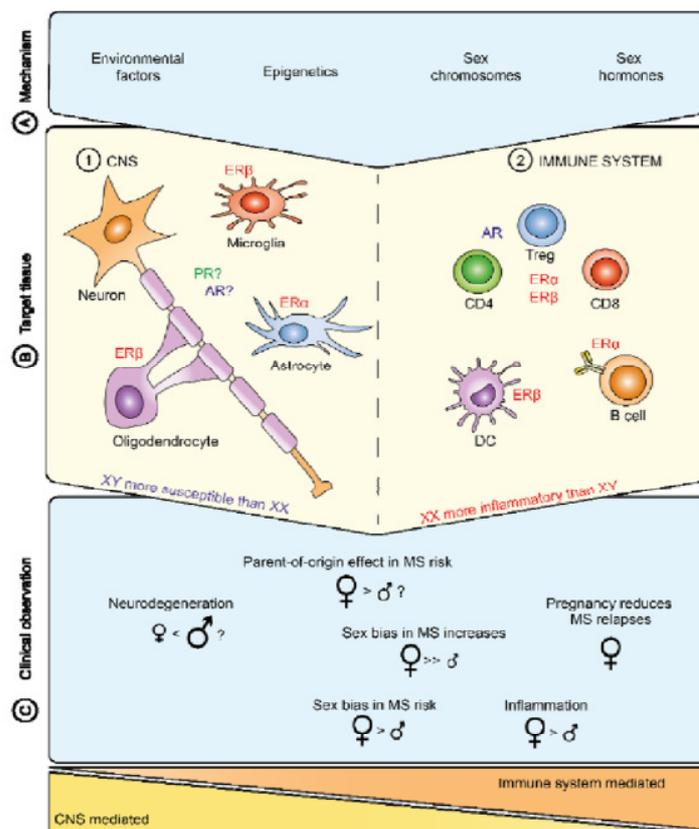
Neu5Gc-induced degeneration of the axon–myelin unit.

Depicted in panel A is a graphic representation of the effect that Neu5Gc incorporation may have on the axon–myelin unit; the figure is inspired by Simons et al.²³ B. The axon–myelin unit is stabilized by myelin-associated glycoprotein (MAG) binding of gangliosides. MAG is a sialic acid-binding lectin (Siglec-4), with high specificity for

N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac). Panel C depicts the most important gangliosides of CNS axons, which all terminate with Neu5Gc. D. The conversion of Neu5Ac into **N-glycolyneuraminic acid (Neu5Gc)** is catalysed by **CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase (CMAH)** and involves substitution of a -H for an -OH group (arrow). Panel A depicts the putative effect of Neu5Gc on the axon–myelin unit. The healthy unit (upper half) is stabilized by MAG molecules binding gangliosides expressed on the axon surface. Trophic support is provided from the oligodendrocyte to the axon via transport of monocarboxylates (pyruvate, lactate) through transporters (MCT) in the inner myelin lamellae and the axon. The nutrients are fed into the mitochondria to generate sufficient ATP for satisfying the high energy need of the axon, i.e. electron pulse conduction and vesicle transport to the synapses. The lower half shows the situation when MAG–ganglioside binding is blocked by Neu5Gc incorporation and heterophilic antibody binding. The ensuing dissociation of myelin from the axon antibody impairs trophic support, which causes metabolic problems to the axon. The incapacity to produce sufficient ATP causes a pulse-conduction block, mitochondrial degeneration and problems with Ca²⁺ homeostasis, which inevitably leads to the degeneration of the neuron/axon complex.

Multiple Sclerosis Journal 2016, Vol. 22(4) 559–563

Gesamtbild weiblich/männlich:



Das einzige Nahrungsmittel, das Citrullin enthält:

Nahrung als Impfung oder als Auslöser. **Wassermelone** als Citrullin-Quelle 2.1 mg / Gramm.

Wassermelone könnte als Medizin genutzt werden, wenn sie gleichzeitig mit einem Probiotikum eingenommen wird. Es sollten nämlich ständig mittels IL-10 Treg Zellen produziert werden.

Können wir Wassermelone bei Patienten mit RA oder MS nutzen, um zu reparieren?

Man sollte mit einem ½ Gramm beginnen und weiter steigern bis innerhalb von 3 Monaten 100 Gramm erreicht worden sind. Immer in Kombination mit einem Probiotikum (IL-10). Die Zellen sollten Citrullin und IL-10 wahrnehmen. IL-10 hält die APC-Zellen unreif und mittels Citrullin entwickeln wir eine Immuntoleranz. Um wahrgenommen zu werden, sollte sie zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden, am besten auf nüchternen Magen. Nur so kann sichergestellt werden, dass es aufgenommen wird. Das Probiotikum sollte am Besten in Wasser mit Wassermelone aufgelöst werden.

Rheumatoid Arthritis, Inflammation and a Hint of Watermelon

Molecule that gives watermelon its characteristic taste attached to peptides involved in triggering Rheumatoid Arthritis inflammation

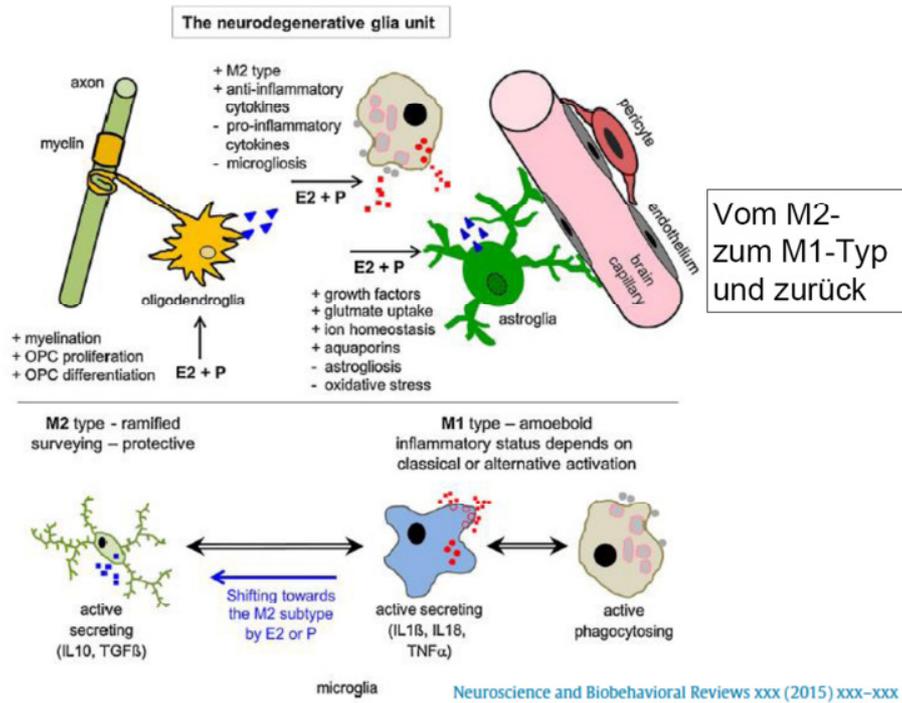
By Valerie Brown, Contributor | Saturday, May 27, 2017



J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 135, NUMBER 2013

Dose	Peanut protein	Cumulative peanut protein
Modified rush day 1*		
1	0.1 mg	0.1 mg
2	0.2 mg	0.3 mg
3	0.4 mg	0.7 mg
4	0.8 mg	1.5 mg
5	1.5 mg	3.0 mg
6	3.0 mg	6.0 mg
7	6.0 mg	12 mg
8	12 mg	24 mg
Build-up phase†		
9	25 mg	
10	50 mg	
11	75 mg	
12	100 mg	
13	125 mg	
14	150 mg	
15	200 mg	
16	260 mg	
17	330 mg	
18	425 mg	
19	550 mg	
20	715 mg	
21	925 mg	
22	1.2 g	
23	1.55 g	
24	2.0 g	
Maintenance phase‡		
Ongoing	2.0 g	

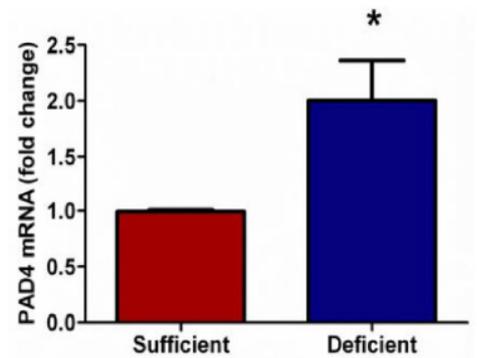
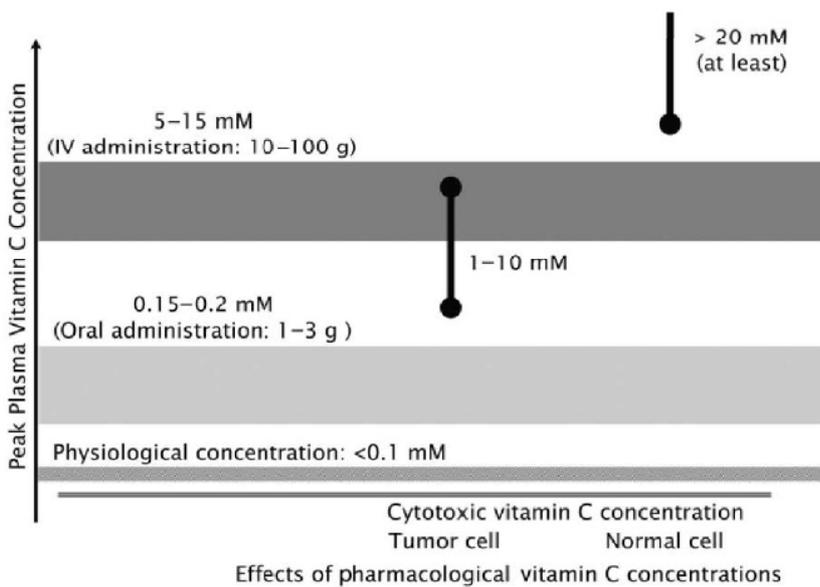
Bei Patienten mit MS oder RA, die Wassermelone essen, könnte dies natürlich auch die Krankheit erneut aktivieren. Es kann eine Impfung aber auch den Auslöser bedeuten.



Vom M2-zum M1-Typ und zurück

Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation

Vitamin C: A Novel Regulator of Neutrophil Extracellular Trap Formation



In gesunden Zellen keine Toxizität gemessen

Ohno. Anticancer research 29: 809-816 (2009)

Wir sollten uns über eine zu hohe Dosierung von Vitamin C überhaupt keine Sorgen machen. Wir werden sehen, dass die Einnahme von Vitamin C wieder zurückkehrt. Wenn die Dosis von Vitamin C ausreichend hoch ist, dann wird Vitamin C erneut wieder ein Medikament.

Intravenöse Gabe von Vitamin C (10 - 100 Gramm), was sehr oft bei Krebspatienten gemacht wird, erreicht immer noch **keine** Toxizität für gesunde Zellen. Krebszellen werden aber durch Vitamin C angegriffen. Eigenartigerweise wirkt die Gabe von 1 - 3 Gramm Vitamin C toxisch. Dies hat wiederum mit der «Hormese» zu tun, wir können uns sicher daran erinnern. Wir können einfach 200 mg / kg Vitamin C geben. Vitamin C funktioniert für Krebspatienten fantastisch; hier wird ein Radikal selbst zu einem Oxidant! Krebszellen selbst können keine Oxidantien entgiften, weil ihre Zellmembran unglaublich hart/fest geworden ist. Vitamin C produziert in einer Krebszelle zytoplasmatische Oxidantien wodurch diese Krebszelle getötet werden kann. Idealerweise sollte man 500 mg / Tag und 1x / Mnt. 20 Gramm verabreichen.

Weil MS eine Neuro-Entzündung ist, sollten wir unbedingt auch die Cannabinoide PEA (Palmitoylethanolamide) mit 1200 mg / Tag verabreichen. Mit diesen PEA ist bereits der Nobelpreis gewonnen worden. Vielleicht eventuell auch noch in Kombination mit Taurin oder mit einer «Solution Focussed Reframing Programme Therapie».

Dosis PEA 1200 mg / Tag

„Nahrung für spezielle medizinische Zwecke“

Indikationen

- Entzündung (LGI - GLIA)
- Depression
- Neurologische Schmerzen
- Fehlendes Sättigungsgefühl

Die Wirkung der körpereigenen Substanz Palmitoylethanolamid wurde im Jahre 1993 von der italienischen Neurologin und Nobelpreisträgerin Professor Rita Levi-Montalcini (Turin, Italien, 1909-2012) enträtselt. Sie wies darauf hin, dass PEA eine besondere Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit Schmerzen und Entzündungen besitzen könnte, was auf der Grundlage ihrer Arbeit bestätigt werden konnte.

DAS PROTOKOLL

Anmerkung: dieses Protokoll ist universell, kann oder sollte jedoch auch individuell mit z.B. anderen Komponenten aus unseren PNI, wie Text/Kontext, selbstverständlich erweitert werden können.
Es ist immer wichtig zu wissen, ob eine Krankheit **immunogenen**, **metabologenen** oder **psychogenen** Ursprungs ist.

Therapy protocol multiple sclerosis based on the film of MS©

1. Nutrition (these and no others!)

Increase vegetable/herb intake to	120/10 days
Use onions, mushrooms and garlic	daily
Use a herbal tea of different herbs	daily
Fish, Crustacean	4/week
Eggs	12/week
Fruits	2/day
Chicken, Turkey	2/week

2. Supplements

CPNI-1U	2/day
CPNI-11S and 11D	2 each/day
Vitamin D3	8000 IU/day
Omega 3	2 gramm/day
Multi	1/day
Zinc	45 mg/day
PEA	1200 mg/day

3. Intermittent living protocol

Sauna > 19 minutes	2-7/week
Cold bath 2 minutes	daily
Sitting break	2/hour
Intermittent hypoxia	2/day
Mindsetting through deep learning and mindfulness	
Cognitive challenge 40 minutes	1/daily

4. Individual

Gut protocol when needed
Pancreas protocol when needed
Liver detoxifying protocol when needed

5. Reframing of MS through neo-antigen explanation

When necessary (acute attack)	Vit C	10 gram/daily
When necessary (progressive)	Glutamine	50 mg/kbw/day
When necessary (progressive)	Taurine	2 gram/day

Sehr viele Patienten mit neurodegenerativen Krankheitsbildern werden leider ständig «stigmatisiert», dass ihre Krankheit chronisch ist - einmal MS, immer MS. Wir nennen das **DIM's** - Danger In Me. Diese Patienten sollten eigentlich **SIM's** bekommen - Safety In Me.

Sie sollten sich nicht fragen, ob es eine Heilung gibt, sondern wann diese beginnt. Gegen Schmerz ist eine Internet-App entwickelt worden: ein sogenanntes «**Protectometer**», welches auch sehr gut bei anderen chronischen Krankheitsbildern einsetzbar ist.



Robins. Children 2016, 3, 43

Wir sollten dafür sorgen, dass die Patienten ständig **positive** Information bekommen um den Steuermann, „the gouverneur of health“, davon zu überzeugen, dass sie heilen dürfen.

Depression (MDD)

Eine einzigartige Möglichkeit, die drei „egoistischen Systeme“ anhand optimaler Parameter zu verstehen. Können wir differenzieren, ob etwas psychogen, neurogen, metabologen oder immunogen ist? Alle können nämlich das **Inflammoson** aktivieren und kausal eine Cortisol-Resistenz durch Spaltung von Glukokortikoidrezeptoren mittels Caspase-1 verursachen.

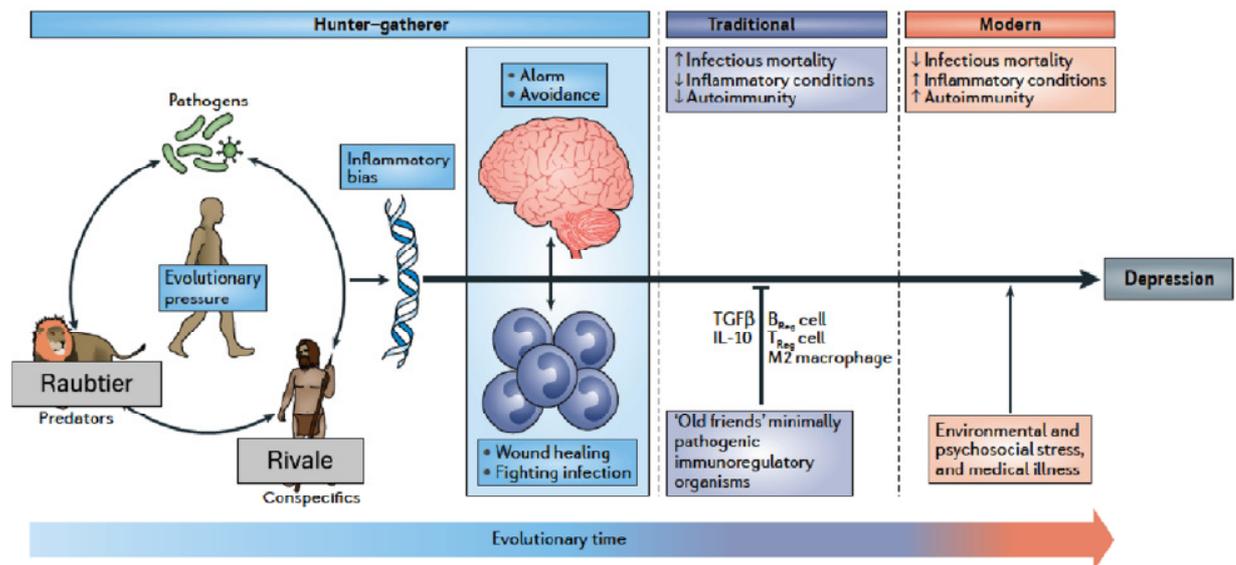
Depression und evolutionäre Narben

Typischer Fall einer multi-ätiologischen Erkrankung und zugleich ein Schulbeispiel.

Wir Menschen haben eine Entzündungsfähigkeit mittels eines sehr starken **Proinflammatorischen Immunsystems**. Sehr vielen Faktoren können uns dann auch einfach töten: Raubtiere, Pathogene oder sogar Rivalen. Unsere „Old Friends“ Pathogene (gegründet auf der Hygiene-Hypothese) haben uns dann wieder geholfen, eine proinflammatorische Entzündung wieder beenden zu können.

Die Hygiene-Hypothese meint unsere „alten Freunde“, welche auch Pathogene sein dürfen, wie die Helminths (Würmer).

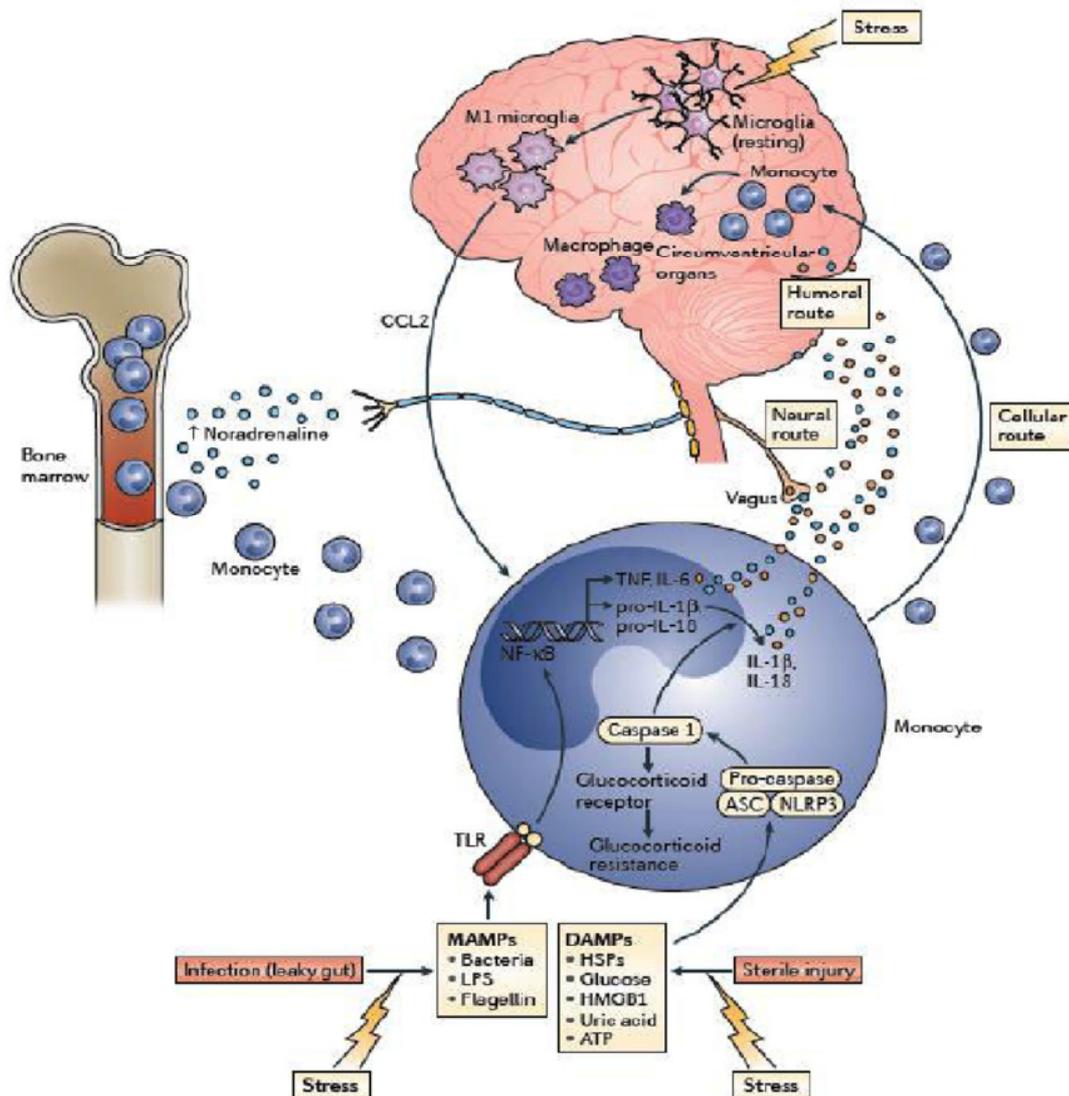
Was wir jedoch im modernen Leben dazu bekommen haben, sind die umweltbedingten und psychosozialen Stress-Faktoren wie auch andere Krankheiten. All diese Faktoren können zu einer Depression führen. Es ist wichtig, zu wissen, dass nicht alle Depressionen durch exogene Entzündungsreaktionen ausgelöst werden, es gibt häufig auch durch psychogene Entzündungen ausgelöste Depressionen.



Miller, Raison. Nature 2016.

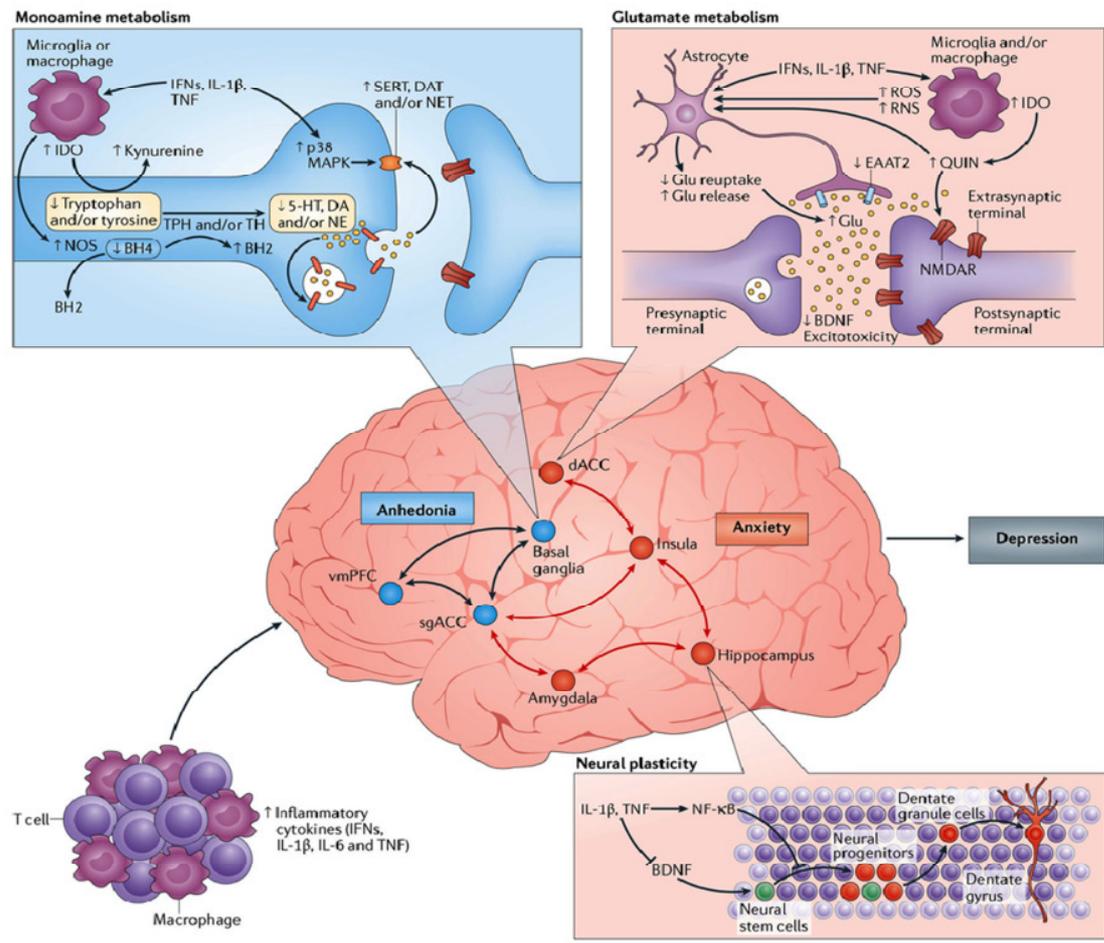
Können wir differenzieren, ob etwas psychogen, neurogen, metabologen oder immunogen ist? Alle können nämlich das **Inflammoson** aktivieren und kausal eine Cortisol-Resistenz durch Spaltung von Glukokortikoidrezeptoren mittels Caspase-1 verursachen.

Es gibt dann eine Neuro-Entzündung wodurch Caspase-1 produziert wird. Jetzt werden proinflammatorische Zytokine aktiviert und gleichzeitig werden die Glukokortikoidrezeptoren gespalten. Jetzt werden wir direkt Cortisol-resistent.



Miller, Raison. Nature 2016.

Eine systemische Entzündung führt zu Neuroinflammation



Miller, Raison. Nature 2016.

Es gibt nun 3 Gruppen:

- 1.) Menschen mit Depressionen und einem **CRP>3** sprechen gut auf entzündungshemmende Therapie an. *Jama Psychiatry* 70, 31-41 (2013)
- 2.) Menschen mit einem **CRP<1** reagieren mit Verschlimmerung auf entzündungshemmende Therapie. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108 9262-9267 (2011)
- 3.) Daher: Das Immunsystem wirkt genau wie alle Systeme mit einer hormetischen Kurve auf Prozesse wie Lernen, synaptische Plastizität, Neurogenese und Langzeitpotenzierung ein. *Learn. Mem.* 20 601-606 (2013)

Eine optimale Untersuchung zeigt eine Patientengruppe mit >1, >2 und >5 [hs-CRP]

CRP > 3 mg/dl – TNF-alpha-Hemmer (Infliximab in diesem Fall)

Ein Nachweis für Neuroprotektion bei hormetischer Entzündungsaktivität.

Wenn wir allen Depressions-Patienten, ohne Kenntnis über ihren CRP-Wert, diesen Infliximab verabreichen, dann sehen wir, dass ein Placebo besser funktioniert.

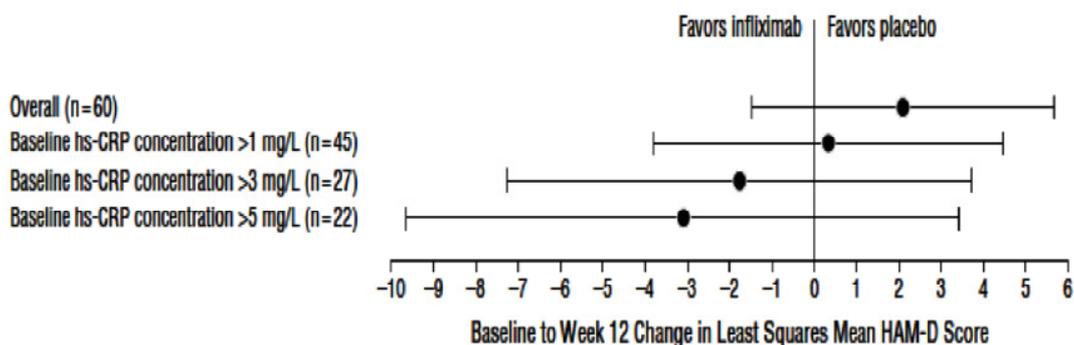
Haben aber diese Patienten eine wirkliche Entzündung, CRP >3-5, dann wirkt Infliximab als ein richtiges Anti-Depressivum.

Es bedeutet, dass die SSRI-Medikamente auf Ebene von P11 Aktivierung wirken, was Aktivierung von TNF- α und IFN γ bedeutet. Es bedeutet weiterhin, dass 2 von den 4 „fantastic four“ proinflammatorischen Zytokinen eigentlich Wachstumshormone unseres Gehirns sind.

Ein Antidepressivum wirkt dann auch nur bei Patienten mit einem CRP-Wert <1! Ein Antidepressivum funktioniert absolut nicht bei einem Wert zwischen 1 - 3. Bei Patienten mit einem CRP-Wert > 3 - 5 wirkt ein Antidepressivum absolut kontraindiziert. Die Depression wird damit verschlimmert.

Unser Gehirn „lernt“ mittels der Nutzung / Produktion von Zytokinen, wie TNF- α oder IFN γ . Es führt zu Homöostase und zu lernen. Eine minimale Menge an **TNF- α** und **IFN γ** ist erforderlich, um **P11** mit antidepressiver Wirkung zu bilden.

Nur wenn **TNF- α** hoch ist, funktionieren die Entzündungshemmer, auch im Gehirn.



p11, a member of the S100 family of proteins, is a key regulator of depressive-like states and antidepressant responses in rodent models (7–9). p11, also called S100A10, is a small acidic protein that interacts with specific serotonin receptors to regulate their trafficking and influence their localization at the cell surface (7, 9). This action affects the excitability of the cells and leads to profound behavioral responses. p11 knockout (KO) mice display a depressive-like phenotype and p11 overexpressing mice display antidepressant-like responses in classical behavioural paradigms, including the tail suspension and forced swim tests (7). Genetically “helpless” mice, which exhibit some symptoms of depression, as well as humans suffering with MDD, have reduced levels of p11 mRNA and protein in the cerebral cortex and striatum (7, 10). In rodents, three classes of antidepressants (SSRIs, TCAs, and ECT) increase p11 levels in the cerebral cortex and hippocampus (7, 8). Here we report an investigation of anti-inflammatory drugs and of antidepressant agents on p11 expression and antidepressant behaviour. PNAS May 31, 2011. 108 (22) 9262-9267; <https://doi.org/10.1073/pnas.1104836108>

SSRI-Wirkung verläuft über Zytokine und P11-Aktivierung. Ein CRP-Wert <1 sollte nicht anti-inflammatorisch behandelt werden.

Das Gehirn lernt mit Hilfe des Immunsystems – IL4 und IL10 = ein bisschen Typ-2-Aktivität.

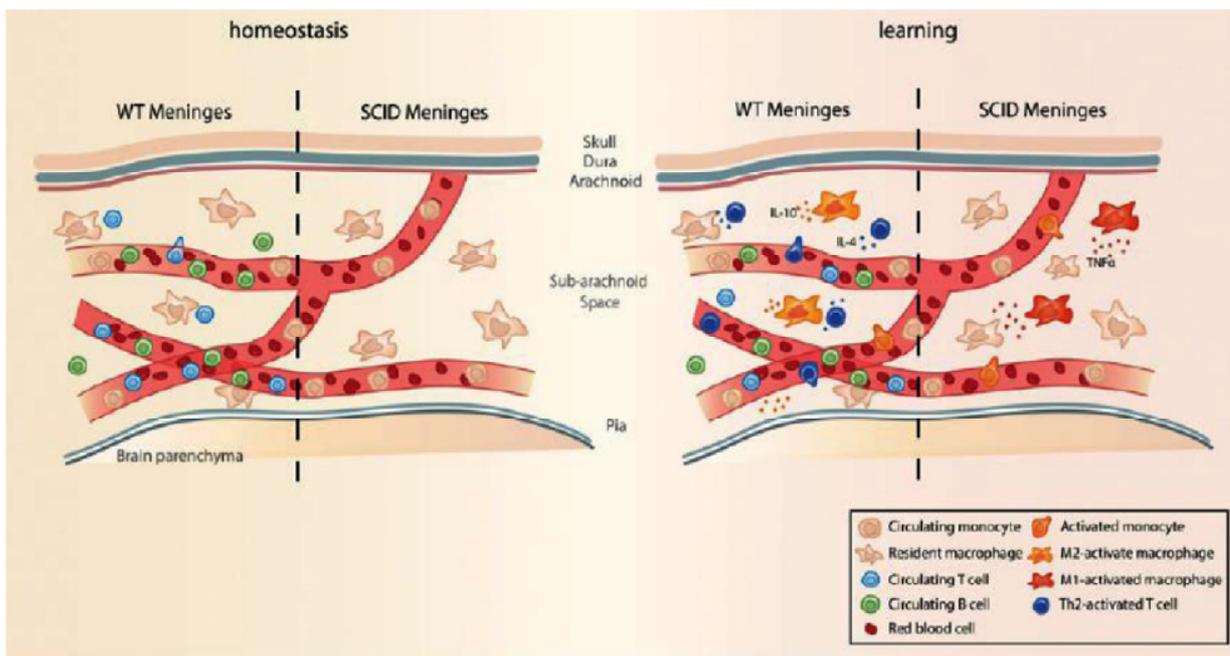
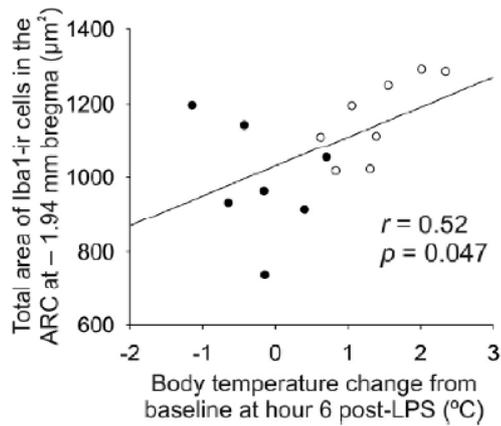


Figure 1.

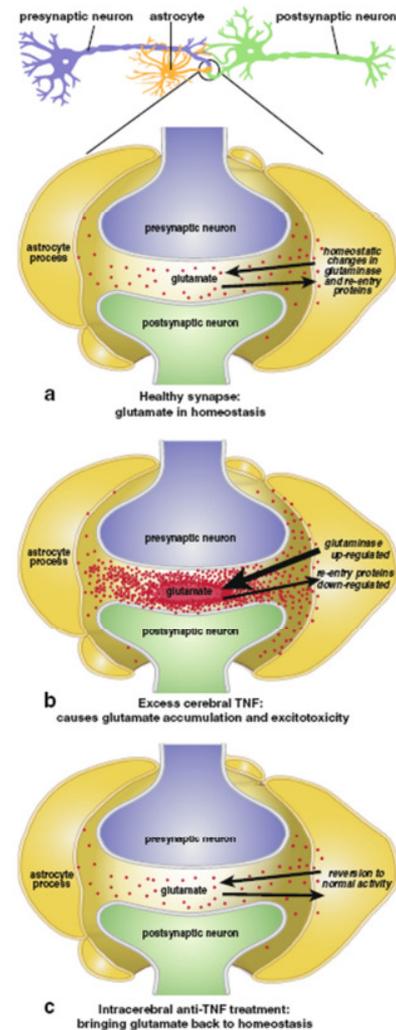
Working model of the immune response during a cognitive task. Under homeostatic conditions, the meningeal spaces are surveyed for potential disturbances by resident myeloid cells, as well as circulating white blood cells (including monocytes and T cells). During an acute cognitive task performance, such as Morris water maze, circulating immune cells can be activated by peripheral danger signals (the identity of which is yet to be determined, but potentially corticosterone and catecholamines), which are released in response to the stress that the task involves. In a wild-type mouse, activated T cells and monocytes infiltrate the meninges and mount a homeostatic type-2 immune response, releasing tissue-building cytokines such as IL-4 and IL-10. In SCID mice that lack the adaptive branch of the immune system (no mature T and B cells), nonregulated inflammatory monocytes initiate a type 1 inflammatory response, with the release of inflammatory cytokines such as TNF α . Although the cellular and molecular pathways are yet to be elucidated, the inflammatory type-1 response contributes to impaired cognition, whereas an alternative type-2 immune response is more “procognitive.”

Wir sollten diese Neuro-Entzündung bei Patienten mit einer Depression wegnehmen. Eine der besten Methoden ist mittels **Calorie-Restriction (CR)**; einer Inhibierung der Aktivität der Mikrogliazellen, sie entzünden sich nicht weiter. CR verringert eine Hypothalamus-Entzündung, senkt die Körpertemperatur und verhindert die Aktivierung von Mikrogliazellen im Nucleus arcuatus.



Radler. Neuroscience 285 236-247 (2015)

Disease	Excess brain TNF	Excess brain glutamate
Alzheimer's disease	+	+
Parkinson's disease	+	+
Huntington's disease	+	+
Amyotrophic lateral sclerosis	+	+
Septic encephalopathy	+	+
Traumatic brain injury	+	+
Stroke	+	+
Poor post-operative cognition	+	+
Poor post-irradiation cognition	+	+
Poor post-chemotherapy cognition	+	?
Poor cognition in rheumatoid arthritis	+	?
Epileptic seizures	+	+
HIV dementia	+	+
Cerebral malaria	+	+
Neurogenic pain	+	+
Viral encephalitides	+	+



Neuroinflammation über TNF und damit neurotoxisch Glutamat.
Clark and Vissel Journal. Neuroinflammation 13-236 (2016)

Leider ist bei dieser Untersuchung keine Depression untersucht worden. Vielleicht hat man damals nicht realisiert, dass eine Depression auch ein Neuro-Inflammation ist.

Wenn die Gliazellen und die Synapsen gut funktionieren, wird Glutamat freigesetzt. Wird aber zu viel Glutamat freigesetzt, dann wird dieses Glutamat problemlos aus den Gliazellen gesogen.

Eine Neuroentzündung bedeutet aber, dass nun die Gliazellen entzündet sind und diese Gliazellen jetzt noch mehr Glutamat in die Synapsen werfen. Dies ist nun eine neurotoxische Reaktion. Wir sollten dann auch dafür sorgen, dass die Entzündung in den Gliazellen, **TNF- α** , weggenommen wird, z.B.

mittels **1200 Mg./Tg PEA**; körpereigener und / oder körperfremder Cannabinoide.

Abstract

Clark and Vissel Journal. Neuroinflammation 13-236 (2016)

The basic mechanism of the major neurodegenerative diseases, including neurogenic pain, needs to be agreed upon before rational treatments can be determined, but this knowledge is still in a state of flux. Most have agreed for decades that these disease states, both infectious and non-infectious, share arguments incriminating excitotoxicity induced by excessive extracellular cerebral glutamate. Excess cerebral levels of tumor necrosis factor (TNF) are also documented in the same group of disease states. However, no agreement exists on overarching mechanism for the harmful effects of excess TNF, nor, indeed how extracellular cerebral glutamate reaches toxic levels in these conditions. Here, we link the two, collecting and arguing the evidence that, across the range of neurodegenerative diseases, excessive TNF harms the central nervous system largely through causing extracellular glutamate to accumulate to levels high enough to inhibit synaptic activity or kill neurons and therefore their associated synapses as well. TNF can be predicted from the broader literature to cause this glutamate accumulation not only by increasing glutamate production by enhancing glutaminase, but in addition simultaneously reducing glutamate clearance by inhibiting reuptake proteins. We also discuss the effects of a TNF receptor biological fusion protein (etanercept) and the indirect anti-TNF agent's dithio-thalidomides, nilotinab, and cannabinoids on these neurological conditions. The therapeutic effects of 6-diazo-5-oxo-norleucine, ceftriaxone, and riluzole, agents unrelated to TNF but which either inhibit glutaminase or enhance reuptake proteins, but do not do both, as would anti-TNF agents, are also discussed in this context. By pointing to excess extracellular glutamate as the target, these arguments greatly strengthen the case, put now for many years, to test appropriately delivered ant-TNF agents to treat neurodegenerative diseases in randomly controlled trials.

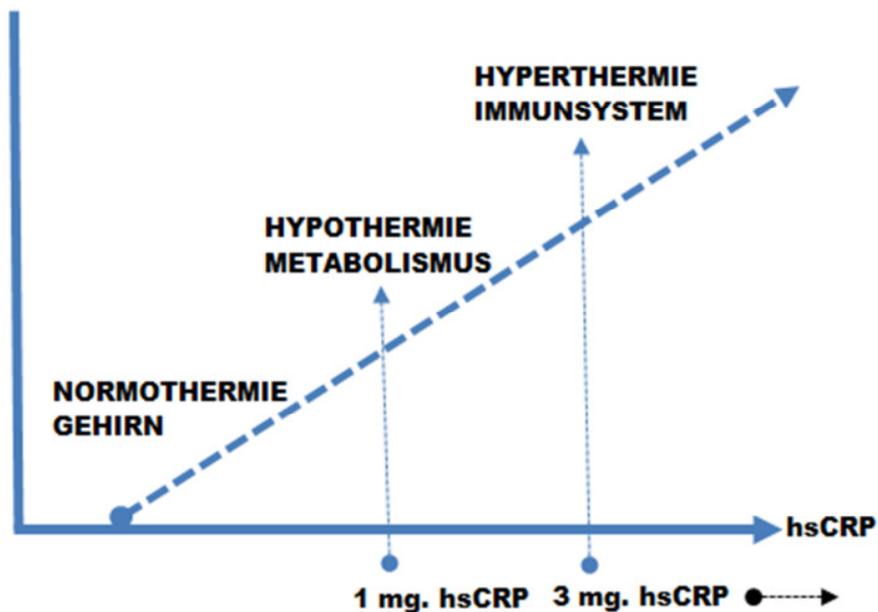
Wir als PNI'ler sind immer auf der Suche nach einem Film hinter einer Krankheit. Wir sollten verstehen, wann, was und welches System hinter einer Krankheit steckt.

**Clinical trials selected for pooled meta-analysis.
Pain Physician 2016; 19:11-24**

Source of pain	Study Design	n°	Regimen of m.PEA or u.m.PEA	Published Studies and Proceedings	Unpublished Studies
Lumbosciatica	Double blind, two doses, randomized, controlled m.PEA vs placebo + NSAIDs when needed	636	1st arm 300mg/day m.PEA x 21 days 2nd arm 600mg/die m.PEA x 21 days +NSAIDs when needed	Guida G et al. 2010 (42)	
Carpal tunnel syndrome in diabetic patients	Open controlled randomized m.PEA vs no treatment	40	1200mg/day m.PEA x 60 days	Assini A et al. 2010 (68)	
Carpal tunnel syndrome-course pre-and post-operative	Open controlled randomized u.m.PEA vs no treatment	50	1200mg /day u.m.PEA x 60 days		Evangelista M. 2015a
Carpal tunnel syndrome	Double blind, randomized, controlled u.m.PEA vs placebo + NSAIDs when needed	48	1200mg/day u.m.PEA x30 days + NSAIDs when needed		Zanette G 2015b
Radiculopathy (331) Osteoarthritis (54) Herpes Zoster (44) Diab. Neuropaty (32) Failed back surgery (76) Oncologic (22) Other diseases (51)	Open-label	610	1200mg/day u.m.PEA x 21 days followed by 600mg/ day u.m.PEA x 30 days (+anticonvulsant, opioid and rescue drugs* except 90 patients)	Gatti A et al. 2012 (69)	
Low back pain	Open-label	20	1200mg/day u.m.PEA + Oxycodone x 30 days	Desio P. 2011 (70)	
Diabetic neuropathy (11) Postherpetic neuralgia (19)	Open-label	30	1200mg/day u.m.PEA + Pregabalin x 45 days	Desio P. 2010 (71)	
Diabetic neuropathy,(23) Traumatic neuropathy (7)	Open-label	30	1200mg/day u.m.PEA x 40 days	Cocito D et al. 2014 (72)	
Post stroke	Open controlled, randomized, u.m.PEA + Physiotherapy vs only Physiotherapy	20	1200mg /day u.m.PEA x 60 days followed by 600mg/ day u.m.PEA x 30 days	Parabita M et al. 2011 (73)	
Neuropathic pain induced by chemotherapy	Open label	10	1200mg /day u.m.PEA x 60 days		Spada S. 2015c
Multiple Sclerosis	Double blind, randomized, controlled u.m.PEA vs placebo	27	600mg/day u.m.PEA x 365 days	Montella S et al., 2014 (74)	
Charcot Marie Tooth	Open label	12	1200mg/day u.m.PEA x 80 days		Putzu GA. 2015d.

	Excess cerebral TNF present	Cannabinoids
Alzheimer's disease	+	+
Parkinson's disease	+	+
Huntington's disease	+	?
Amyotrophic lateral sclerosis	+	?
Septic encephalopathy	+	?
Traumatic brain injury	+	+
Stroke	+	?
Poor post-operative cognition	+	?
Poor post-chemother cognition	+	?
Poor post-irradiation cognition	+	?
Epileptic seizures	+	+
HIV dementia	+	+
Neurogenic pain	+	+
Viral encephalitides	+	+
Elevated brain glutamate	+	
Lower brain glutamate		+

Wir sehen, dass die Menschen mit einer Messung > 1mg. hsCRP normothermisch sind, ihre Körpertemperatur ist normal. Zwischen 1 – 3 mg. hsCRP sind die meisten Menschen hypothermisch und mit einer Messung >3mg. hsCRP sind die meisten Menschen hyperthermisch. Dies ist eine zu erwartende Reaktion.



Gibt es bis 3mg hsCRP eine Depression, haben Patienten Schmerzen oder geht dies bis zur Autoimmun-Krankheit, dann wird keine Entzündung gemessen. Es gibt keinen Entzündungswert, der eine Krankheit auslösen kann. Dies bedeutet, dass wenn wir die Blutwerte bei Rheumapatienten messen, sie komplett seronegativ sind. Sie sind überall entzündet, aber wir finden keinen einzigen Entzündungswert; die Krankheit ist psychogen geworden.

Wir können dann auch mittels Entzündungshemmer absolut keine Verbesserung erwarten. Rheuma ist jetzt zur „Schmerzspur“ geworden. Es ist kein psychologisches, jedoch ein neurologisches Problem geworden, für das dann auch eine Lösung gefunden werden sollte.

Messen wir aber einen 1 - 2 mg CRP-Wert, dann sind die meisten Menschen hypothermisch. Das bedeutet in PNI-Termen, dass der „Steuermann/Gouverneur of Health“ keine Zustimmung gegeben wird; was einen LGI bedeutet welcher durch unseren Metabolismus aufrechterhalten wird.

The selfish Brain, the selfish metabolic system und oberhalb eines CRP-Wertes von 3 mg, sehen wir eine Hyperthermie verursacht, mit Zustimmung durch unser Immunsystem, weil eine steigende Körpertemperatur wahnsinnig viel Energie kostet.

Wir sollten neben den CRP-Werten auch die Körpertemperatur messen. Wir werden einen Unterschied zwischen psychogenen, metabologen oder immunogenen Ursachen feststellen können.

Diese Messungen sind nicht nur für uns wichtig, sondern sie geben oft auch Patienten eine gewisse Ruhe. Sie verstehen jetzt, dass wenn ihre Körpertemperatur ganz normal ist und der CRP-Wert > 1 ist, das Problem mit höchster Wahrscheinlichkeit neuro-psychogener Ursache ist.

Liegen die CRP-Werte zwischen 1 - 3 mg, ist die Ursache mit höchster Wahrscheinlichkeit metabolen Ursprungs; Leptin-Resistenz, Thyroxin Mangel vorliegt oder VO_2 nicht ausreichend ist etc. Es gibt irgendwo eine Ursache, weshalb das metabolische System keine Zustimmung gibt, um eine heftige Immunreaktion durchführen zu dürfen. Eine herunterregulierte Temperatur bedeutet, dass Energie gespart wird.

Während bei Hyperthermie das Immunsystem Zustimmung bekommen hat und es eigentlich wie ein „Infekt“ reagiert. Es führt keine Autoimmunreaktion, sondern eine Immunreaktion *mit* Zustimmung durch. Wenn aber das Immunsystem Zustimmung erhält, um den „Infekt“ anzugreifen, resultiert dies oft in einer viel heftigeren Reaktion. Das Immunsystem ist dann verantwortlich für einen Abbau von z.B. Herzmuskulatur. Krebspatienten sterben dann nicht am primären Tumor selbst, sondern an dieser Immunreaktion.

Es macht die Medizin so viel logischer und verständlicher.

CRP, Depression und Herzerkrankungen

Hohe CRP, entzündliche Depression und Herzinsuffizienz

Gegenava. GeorGian medical news no. 5 (194) 2011

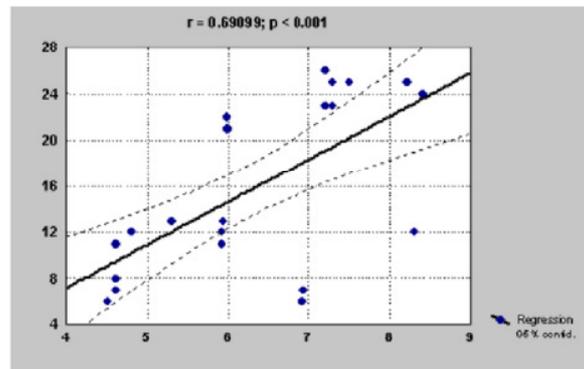
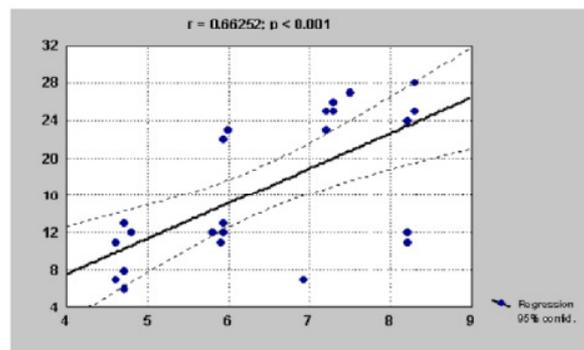


Fig. 1. C-reactive protein correlation with depression angioplasty group



2, C-reactive protein correlation with depression aorto-coronary bypass graft surgery group

Fig.

Ein wenig **TNF- α** schützt das Herz gegen Verletzung. Hat jemand einen CRP-Wert > 1 , bedeutet dies nicht, dass es keine Entzündung gibt, sondern dass vielleicht ein wenig Entzündung vorhanden ist. Das wenige an **TNF- α** schützt das Gehirn und schützt das Herz. Wir sollten hier dann auch **keine** Anti-Entzündungsmedikamente verabreichen - oft ein Fehlgedanke.

AMYOTROPHISCHE LATERALSKLEROSE

(motor neuron disease)

Die Berufsgruppen Bauern und Profi-Fussballspieler leiden am meisten an dieser Krankheit. Die Profi-Fussballspieler, die nicht auf Kunst-, sondern auf normalem Rasen spielen. Bauern haben sogar sechsmal häufiger ALS als die Kontrollgruppe.

Früher sind es die Einwohner aus **Guam** (eine zu den USA gehörende Insel im westlichen Pazifik, neben Hawaii gelegen) gewesen, die am häufigsten an ALS erkrankt sind. Man vermutet, dass es einen Zusammenhang mit der Nahrung von Fledermäusen gibt, welche als tödliche Delikatesse gilt. Die Fledermäuse haben die Früchte/Samen von Palmbäumen, Zykadeen, gegessen.

So gibt es am Familientisch noch gelegentlich Fladenbrote aus den Samen von *Cycad micronesica*, einem der Palme ähnlichem Baum aus der uralten Pflanzenfamilie der Zykadeen. Flughund in Kokosmilch gekocht gilt noch immer als kulinarische Kostbarkeit. *Pteropus mariannus mariannus* (eine zirka 20 cm grosse, fruchteverzehrende Fledermaus) wird nicht nur mit Haut und Haaren, sondern auch mit Gehirn und Eingeweiden verzehrt. Durchschnittlich einer von 500 Erwachsenen in Guam erkrankt an dieser ALS-Sonderform. Damit ist sie hier 50- bis 100-mal häufiger als in jedem anderen Winkel der Welt. Doch während die Ursachen der klassischen ALS unbekannt sind, gibt es für die Sonderform auf Guam mittlerweile eine fast lückenlose Beweiskette. (Neue Zürcher Zeitung 17.10.2004).

Diese Palmbaumfrüchte/Zykadeen beinhalten die Substanz BMAA.

Wo MS eine **Citrullin-Krankheit** und Parkinson eine **Darm-Krankheit** genannt wird, wird ALS eine **BMAA-Krankheit** genannt.

Polymorphismen, Defizienten und Risikofaktoren

-
- MTHFR-Gen (Folsäure)
- Cu-ZN-Superoxiddismutase Mangel (cytoplasmisches Antioxidans)
- Rauchen
- Virale Belastung
- Pestizide, Herbizide
- BMAA (β -Methylamino-L-alanine, alpha- neurotoxin)
- Schwermetalle
- Niedriger BMI (Non-Habituatoren)
- Beta-phenyl

Neurodegenerative Krankheitsbilder gehören zu den **Non-Habituatoren**, stressempfindliche Patienten, bei denen die Stressachsen hyperaktiv sind. Menschen, die ständig unter psycho-emotionalem Druck stehen, entwickeln die Fähigkeit, habituieren zu können. Sie können sich anpassen. Können sie das nicht, steigt ihr Cortisol-Spiegel zu stark an, was das Gehirn schädigen wird.

Bei MS-Patienten, bei ALS-Patienten wie auch bei Parkinson-Patienten ist das Cortisol immer viel zu hoch. Es sind wirklich Non-Habituatoren.

Interessant: Menschen mit einem hohen CRP-Wert (>2,8) reagieren wie Menschen mit einer Depression auf **Infliximab (TNF-alpha-Hemmer)**, einem systemischen Entzündungshemmer; ein Zeichen für Neuroinflammation. Bei Menschen > 1 zeigt sich **keine** Reaktion. Es gibt bei allen ein Neuro-Entzündung, aber bei der CRP>1-Gruppe gibt es **keine** immunogene Möglichkeit, es gibt **keine** Möglichkeit, es zu hemmen.

Gleichzeitig haben die Patienten mit einem hohen CRP-Wert (>2,8) eine Treg-Defizienz, eine IL-10 Defizienz.

Wäre es daher möglich, mit einem Probiotikum, welches IL-10 produziert, dafür zu sorgen dass diese Krankheit weniger progressiv wird? **Lunetta. JAMA Neurol. Published online April 3, 2017**

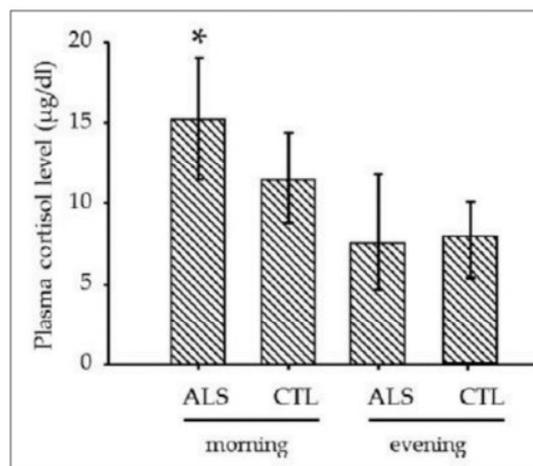
Das Verständnis für die verschiedenen Krankheitsbildern vergrößert gleichzeitig die Therapieansätze.

Für jemanden mit einem sehr hohen Cortisolspiegel der früh morgens und nachmittags etwas niedriger ist, ist cPNI-11D eine gute Wahl. Ein quick win für Patienten mit einem hohen Cortisolspiegel und deswegen mit einer geringen Sensibilität. Die Patienten sollten wieder Cortisol-empfindlich werden.

Plasma cortisol level in amyotrophic lateral sclerosis (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.011>)

Conclusions:

Morning plasma cortisol level is increased in ALS, mainly in spinal-onset patients and in those with intermediate/rapidly progressing disease. The plasmatic changes of the steroid hormone appear however too small to make it a sensitive biochemical marker in this severe neurodegenerative disease.

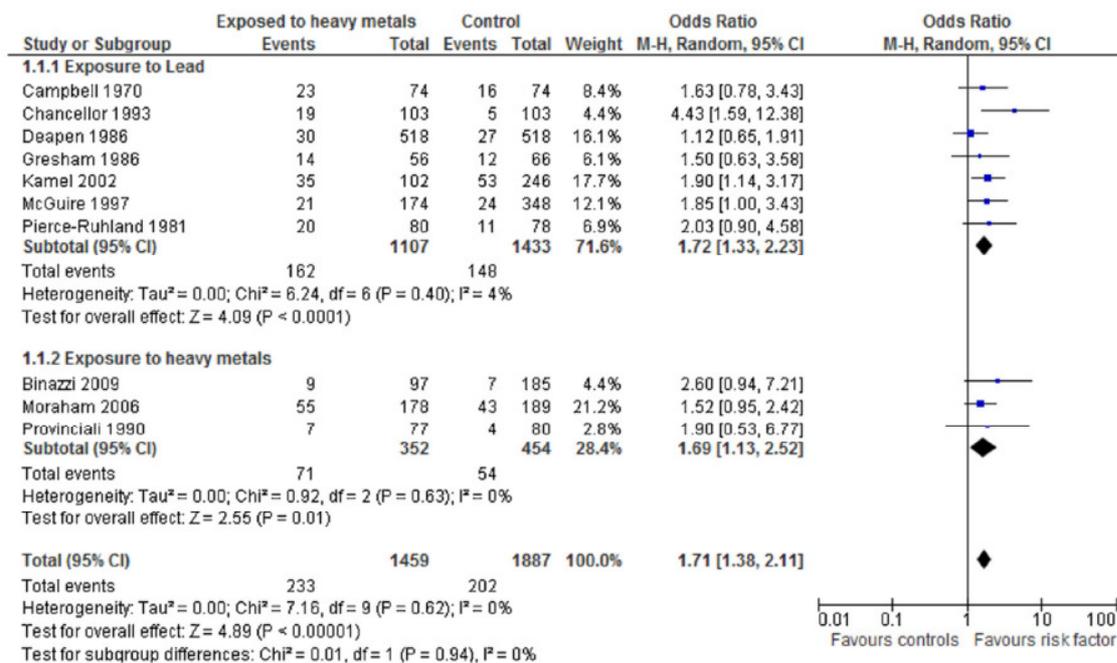


Plasmacortisol levels (µg/dl) in ALS patients (n=135) and controls (CTL, n=110). Data are expressed as median with interquartile range (IQR). * $p < 0.001$ morning cortisol, ALS vs CTL (Mann-Whitney rank sum test).

Welche Risikofaktoren sind Fakt:

1. Blei (M.-D. Wang et al. / NeuroToxicology 61 (2017) 101–130)

Die Meta-analyse über Blei und ALS: In alten Wohnungen befindet sich noch immer Blei in den Wasserleitungen.



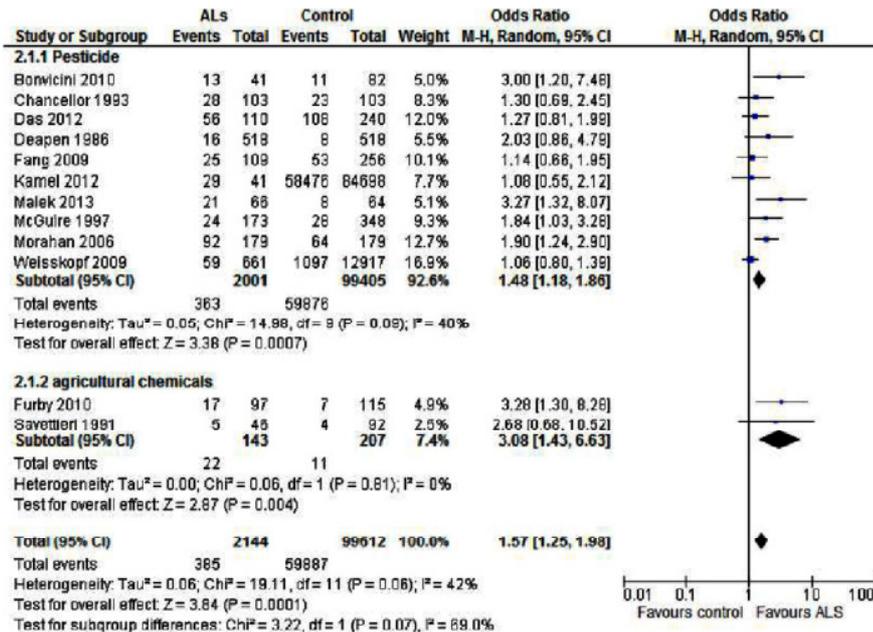
Previous exposure to lead/heavy metals is associated with increased risk of developing ALS. Exposure data were extracted from ten case-control studies, and the association between ALS and previous exposure to lead against controls was synthesized by meta-analysis using random effects model. No evidence of heterogeneity across included studies was observed, nor was there evidence of significant publication bias (data not shown).

Abstract: "Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis" <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.015>
 Although amyotrophic lateral sclerosis (ALS) was identified as a neurological condition 150 years ago, risk factors related to the onset and progression of ALS remain largely unknown. Monogenic mutations in over 30 genes are associated with about 10% of ALS cases. The age at onset of ALS and disease types has been found to influence ALS progression. The present study was designed to identify additional putative risk factors associated with the onset and progression of ALS using systematic review and meta-analysis of observational studies. Risk factors that may be associated with ALS include: 1) genetic mutations, including the intermediate CAG repeat expansion in ATXN2; 2) previous exposure to heavy metals such as lead and mercury; 3) previous exposure to organic chemicals, such as pesticides and solvents; 4) history of electric shock; 5) history of physical trauma/injury (including head trauma/injury); 6) smoking (a weak risk factor for ALS in women); and 6) other risk factors, such as participating in professional sports, lower body mass index, lower educational attainment, or occupations requiring repetitive/strenuous work, military service, exposure to **Beta-N-methylamino-L-alanine** and viral infections. Risk factors that may be associated with ALS progression rate include: 1) nutritional status, including vitamin D deficiency; 2) comorbidities; 3) ethnicity and genetic factors; 4) lack of supportive care; and 4) smoking. The

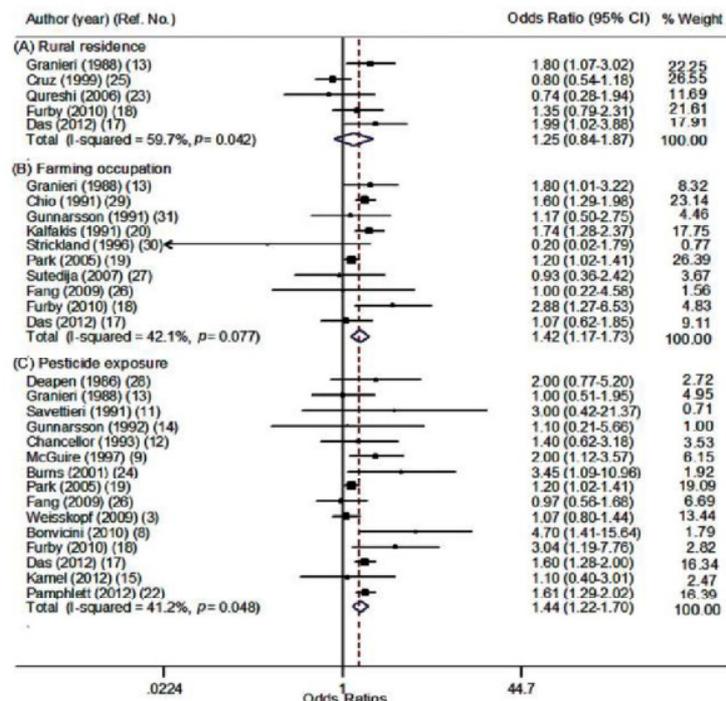
extent to which these associations may be causal is discussed, with further research recommended to strengthen the evidence on which determinations of causality may be based.

2. Pestizide und andere landwirtschaftliche Gifte (M.-D. Wang et al. / NeuroToxicology 61 (2017) 101–130)

Landwirte haben ein erhöhtes Risiko, ebenso wie Menschen mit direktem Kontakt. Wer aber auf dem Land lebt, NICHT.

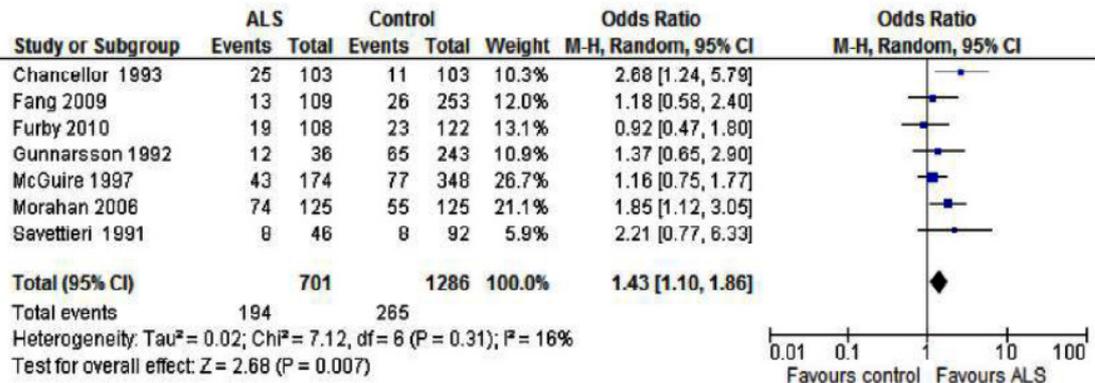


Previous exposure to pesticides/agricultural chemicals is associated with ALS. The relationship between previous exposure to pesticides (10 articles) or agricultural chemicals (two articles) and ALS was estimated using RevMan 5.1 with random effects model. There was no evidence of significant publication bias (data not shown).



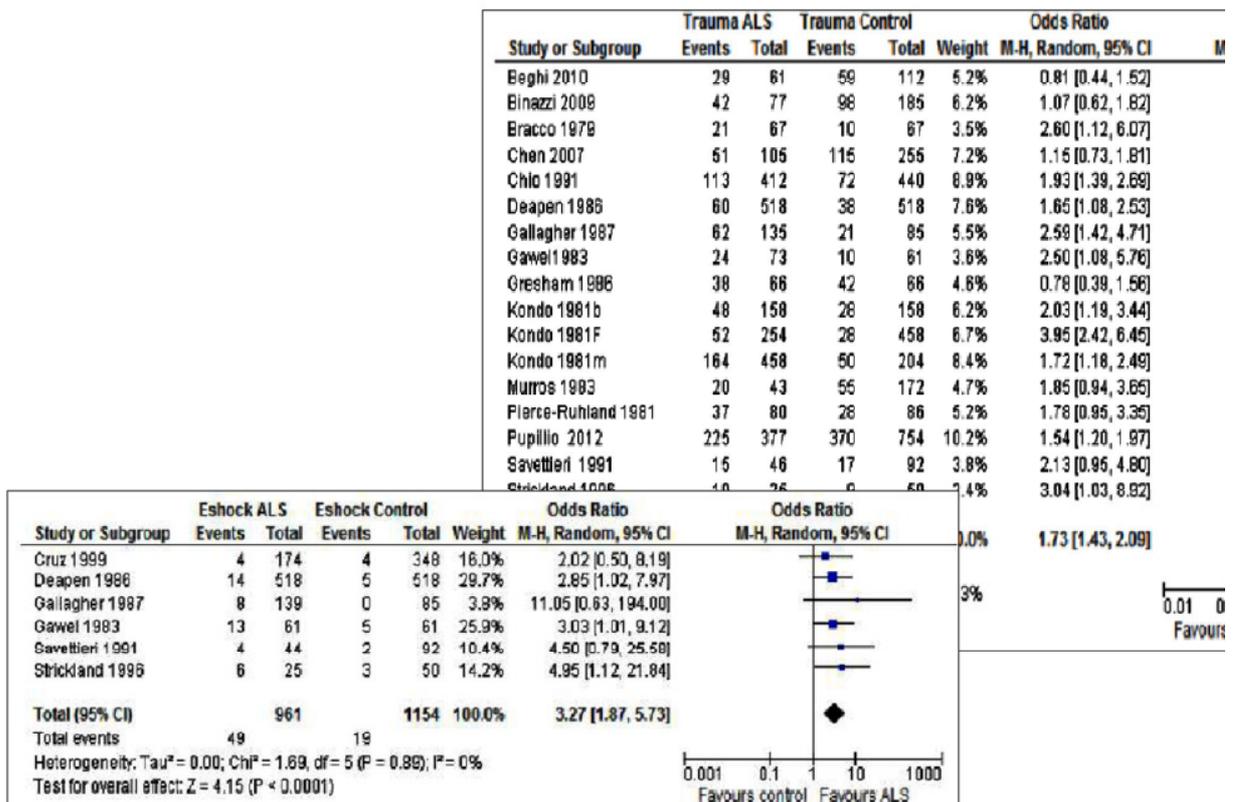
Kang. J Korean Med. Sci 2014; 29: 1610-1617

3. Bisphenol und Lösungsmittel



4. Trauma und Stromschlag

Fast alle ALS-Patienten haben schon einmal in ihrem Leben einen Stromschlag abbekommen. Ebenso wie auch körperliche oder psychische Traumen.



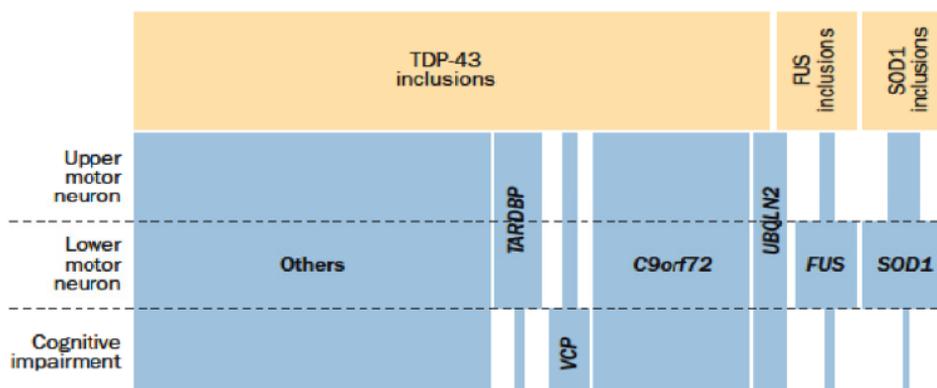
ALS Schlüsselmechanismen und Fragen

- Warum nur (oder fast nur) Motoneuronen und keine sensorische Neuronen, wie bei MS?
- Warum Fußballer und Bauern?
- Warum B-Methylamino-L-Alanin (BMAA) mit der Nahrung eingenommen keine ALS hervorruft, ohne Nahrung jedoch sehr wohl?
- BMAA und Serin sind Antagonisten; was hat Serin mit ALS zu tun?
- Kann man ALS verhindern?
- Heilen?
- Wie sieht die Zukunft für ALS-Patienten aus?

Warum nur (oder fast nur) Motoneuronen und keine sensorische Neuronen, wie bei MS?

Genetischer Hintergrund der Spezifität motorischer Neuronen für Neurotoxine und cytoplasmische Oxidanten.

Hinter der Krankheit ALS gibt es Polymorphismen welche nur die Motoneuronen angreifen. Dies ist der Grund, weshalb die Motoneuronen auf dieses BMAA empfindlich werden. Sensorische Motoneuronen reagieren unempfindlich auf BMAA.

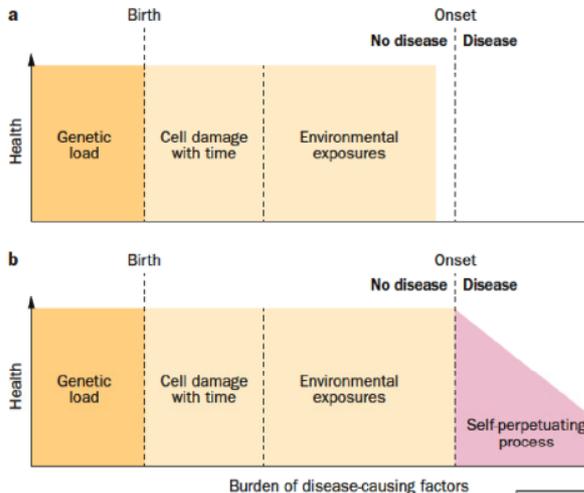


Al-Chalabi, A. & Hardimann, O. Nat. Rev.Neurol. 9, 617-628 (2013)

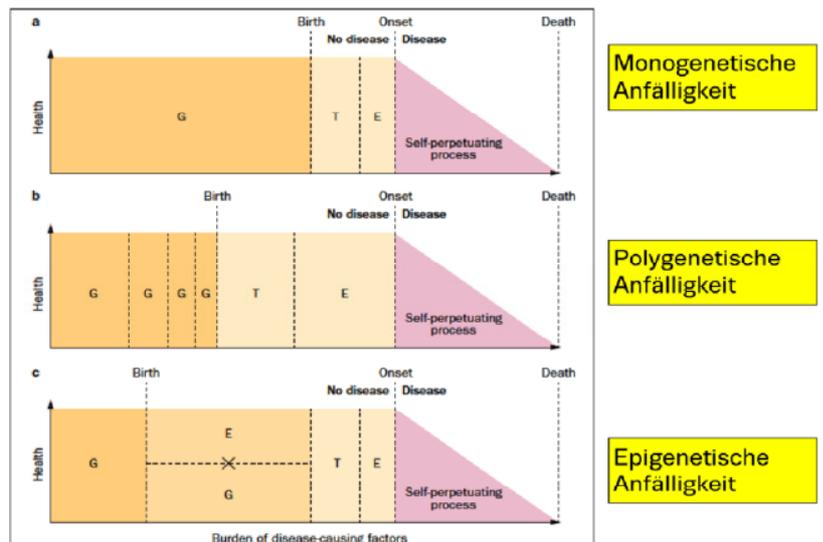
Die meist akzeptierte Hypothese für ALS:

Ein "genetic load" (gene-Time Environment) in Kombination mit einer bestimmten Zellschädigung.

BMAA und andere Toxinen



Drei Szenarien:



Al-Chalabi, A. &
Hardimann, O. Nat. Rev. Neurol.
9, 617-628 (2013)

Bei einer epigenetischen Ursache können wir vielleicht bestimmte Gene „abschalten“. Die nicht essentielle Aminosäure Serin ist die einzige Substanz, welche BMAA aus unserem Gehirn „ziehen“ kann. Sie sind nämlich Antagonisten. Früher dachten wir, dass BCAA`s diese Funktion erfüllen haben, aber in einem Versuch ging es den ALS-Patienten nur schlechter.

Serin, Proteasen und Enzyme, verantwortlich für:

- Serin-Palmitoyltransferase (PEA Bildung)
- Trypsin
- Chymotrypsin
- Serin-Phosphatase 1 und 2
- Neben DL-Phenylalanin die zweite Aminosäure beim Menschen mit D-Funktion (D-Serin)
- Serin-Racemase

Sehr viele Verdauungs-Enzyme, Serin ist sehr wichtig für alles, was mit unserer Bauchspeicheldrüse zu tun hat, wie z.B. dem Abbau von Eiweiss-Molekülen.

Wenn dann BMAA die Stelle von Serin einnimmt, bekommen wir all diese enzymatischen Probleme.

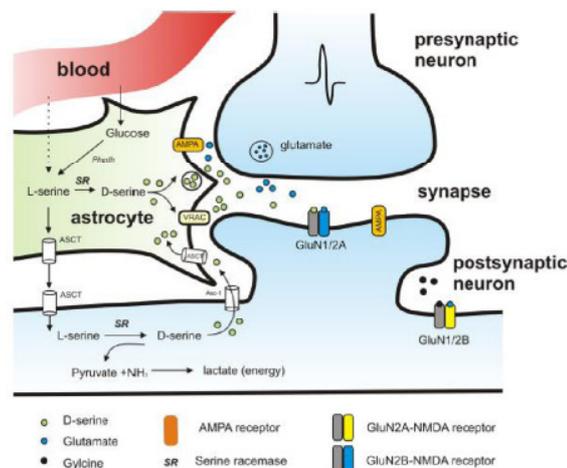
Nicht nur die Anhäufung von BMAA aber v.a. ALS-Patienten bekommen eine defekte Bauchspeicheldrüse.

Direkt verbunden mit diesem Problem liegt dann auch die Lösung.

D-Serin als **Gliatransmitter** verantwortlich für die Hirnentwicklung.

D-Serin (gebildet durch Serin-Racemase) ist für die Neurogenese und die synaptische Stabilität via Milchsäurebildung essentiell.

Murray. Frontiers in cellular neurology 2013



Schematic model of the proposed pathways mediating D-serine synthesis and release. Activation of presynaptic neuron results in release. Glutamate that binds to AMPA receptors on neighbouring astrocytes and causes release of D-serine. D-serine released from astrocytes binds to synaptic NMDAR-containing GluN2A subunits. Extra synaptic receptors containing GluN2B preferentially bind glycine instead of D-serine. Localized in neurons synthesizes D-serine from L-serine. L-serine is shuttled to neurons from astrocytes through amino acid transporters(ASCT). SR is also responsible for the degradation of serine resulting in production of pyruvate and ammonia.

Serin-Racemase ist für die Bildung von Synapsen zwischen den motorischen Neuronen verantwortlich. Die Milchsäure dient als Schutz gegen Oxidantien. Ohne Serin gibt es kein Gehirn und die spezifische Empfindlichkeit von Motoneuronen ist direkt mit dieser Serin-Racemase verbunden.

D-Serin in klinischen Studien:

D-Serin hat eine schützende und eine heilende Wirkung.

D-Serin

Schützend/heilend bei:

Schizophrenie

Depression

Toxisch bei:

Alzheimer

Amyotrophe Lateralsklerose (L-Serin ist das Medikament gegen ALS)

BMAA – Erklärung für ALS? *Beta-Methylamino-L-Alanin*

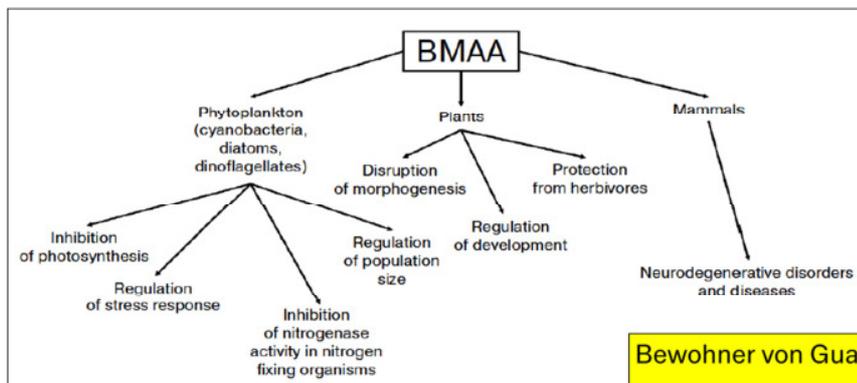
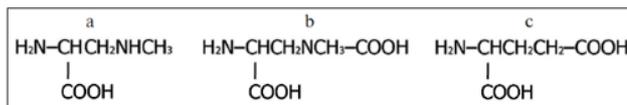
Much less is known about the chronic mechanisms of BMAA toxicity. We have previously shown that BMAA can exchange for L-serine and become misincorporated into proteins by the synthetic machinery of the cell, resulting in the production of autofluorescent bodies and the induction of apoptosis (Dunlop et al., 2013). ER stress is a common feature of many neurodegenerative diseases and is a response to the synthesis of misfolded and aggregated proteins (Hoozemans and Scheper, 2012). The ER mediated unfolded protein response (UPR) is a complex series of pathways responsible for the recruitment of chaperones to aid with protein refolding, a down-regulation in translation, and finally activation of mitochondria induced apoptosis (Chakrabarti et al., 2011). The intrinsic link between the UPR and neurodegeneration makes it a possible candidate as a mechanism of toxicity for BMAA, further we hypothesise that BMAA will increase the load of misfolded proteins in the cell due to its misincorporation into proteins. In the present study we examine how exposure to BMAA at concentrations lower than those previously used for toxicity studies disturbs protein homeostasis in neuroblastoma cells, we also investigate how these effects can be prevented through co-incubation with L-serine.

Maines. Toxicon 109 (2016) 7e12

Leider wird BMAA immer öfters in Nahrung gefunden. Auch sehen wir, dass viele Bakterien BMAA produzieren können.

Guam

Molekularstruktur von BMAA (a), β-Carbamat (b) und Glutamat (c).



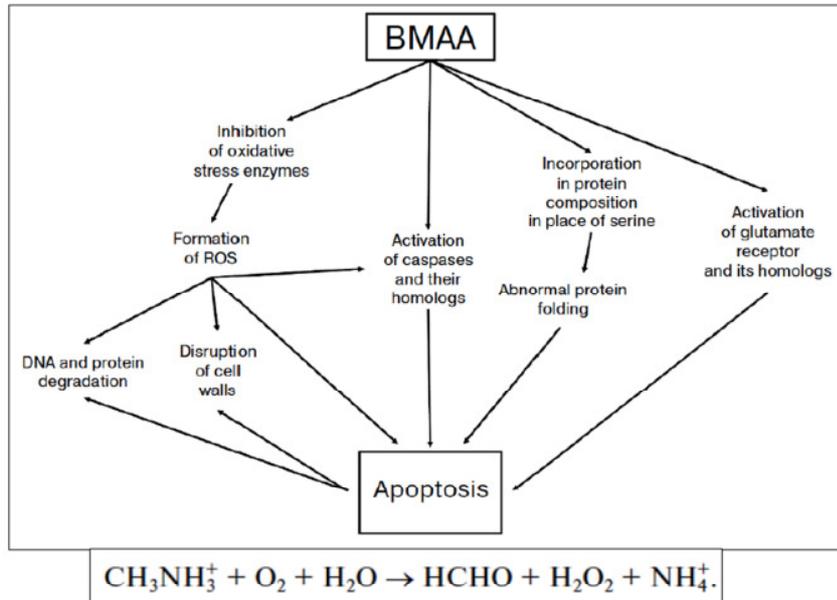
Popova. Biochemistry (Moscow), 2016, Vol. 81, No. 8, pp. 794805

Bewohner von Guam

50 x mehr ALS als der Rest der Welt

β -Carbamat und Glutamat sind sogenannte exzitatorische Neurotransmitter, welche BMAA sehr ähneln. Leider finden wir BMAA immer häufiger in Phytoplankton, was bedeutet, dass immer mehr in Cyanobakterien wie Algen und in bestimmten Krabben gefunden wird.

BMAA-Wirkung auf Motoneuronen



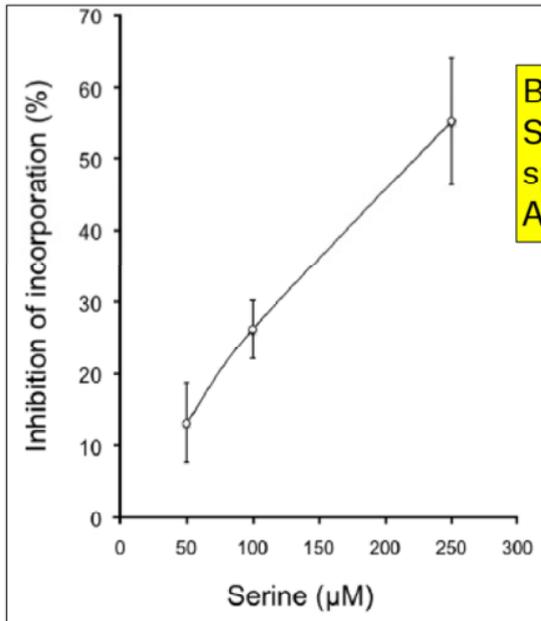
Popova. Biochemistry (Moscow), 2016, Vol. 81, No. 8, pp. 794805

Abstract

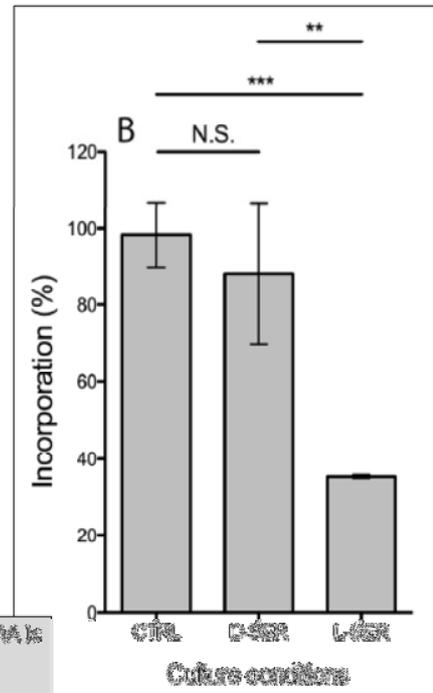
Secondary metabolites of photoautotrophic organisms have attracted considerable interest in recent years. In particular, molecules of non-proteinogenic amino acids participating in various physiological processes and capable of producing adverse ecological effects have been actively investigated. For example, the non-proteinogenic amino acid β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) is neurotoxic to animals including humans. It is known that BMAA accumulation via the food chain can lead to development of neurodegenerative diseases in humans such as Alzheimer's and Parkinson's diseases as well as amyotrophic lateral sclerosis. Moreover, BMAA can be mistakenly incorporated into a protein molecule instead of serine. Natural sources of BMAA and methods for its detection are discussed in this review, as well as the role of BMAA in metabolism of its producers and possible mechanisms of toxicity of this amino acid in different living organisms.

In dieser Phase-2-Studie hat man geschaut, ob das L-Serin überhaupt aufgenommen wird und ob dann das BMAA abnimmt. Die Studie hat gezeigt, dass je höher der L-Serin-Spiegel ist, desto besser wird das BMAA gehemmt. L-Serin ist wirklich in der Lage, BMAA zu inhibieren. BMAA wird mittels L-Serin abgebaut und kann nicht mehr weiter eingebaut werden. Es wird jetzt in einer Phase-3-Studie an Patienten mit ALS getestet. Wir kommen der Lösung immer näher.

Phase-II-Studie mit 15 Gramm Serin, basierend auf dieser Untersuchung in vitro und vivo



BMAA und Serin sind spezifische Antagonisten



Derby JA, Cox PA, Bennett SA, Rodgers EJ (2016) The Non-Protein Amino Acid BMAA Is Misincorporated into Human Proteins in Place of L-Serine Causing Protein Misfolding and Aggregation. *PLoS ONE* 11(1): e0145573.

In einer Phase-1-Studie (Studie nach Toxizität) ist bei L-Serin keine Toxizität gefunden worden.
In einer anderen Phase-2-Studie (Todd D. Levine, 2017) mit 2 x 15 gr. L-Serin, mit einschleichender Dosierung, um GI-Störungen zu verhindern, gab es keine Probleme.

Um eine Krankheit beeinflussen zu können, sollten wir alle Risiko-Faktoren cq. Mechanismen eliminieren.

- Chronische Vergiftung von Motoneuronen
- Mangel an Zn-Cu SOD1
- Mitochondriale Schäden
- Virale Belastung
- Mikrobielle Gliazellaktivierung
- Genetische Anfälligkeit
- Folsäure/B12-Dysfunktionen
- Rauchen (aktiv und passiv)
- BMAA als spezifische Ursache

In jedem Fall: (eigentlich bei allen neurodegenerativen-Krankheitsbildern)

Slafstrom. Frontiers in Pharmacology. 2012/Bedlack. Neurol Clin.2015 November ; 33(4): 909-936

- Ketogene Diät (Basis-Therapie bei allen neurodegenerativen Krankheiten)
Und das allerwichtigste Nahrungsmittel für uns Homo Sapiens ist FETT, dann Eiweiss und dann erst KH.
- Cu-Zn SOD1 – Catechine (grüner Tee)
- Intermittent Living (HYPOXIE), wie auch das kalte duschen
- CPNI-11D
- CPNI-1U
- PEA
- Omega 3
- Vitamin D 4000 IE/Tag
- L-Serin (15 Gr.)
- L-Carnitin 3 g/Tag
- B12 → Folsäure

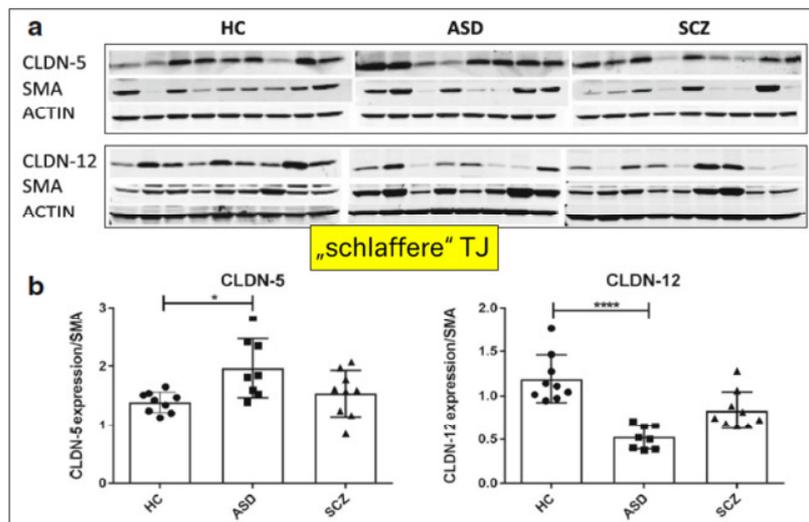
Es ist immer mit ALS-Patienten; "Drauf oder Drunter"....

Das gleiche Programm gilt bei Kindern mit **Autismus** und **ADHS**.

Bio-Medizinische Risiko-Faktoren:

- Größeres Gehirn, ab 6 Monaten bis 2 Jahren (davor und danach keine Wachstumsdifferenz (mehr))
- Retinolüberschuss
- Estrogenüberschuss während der Schwangerschaft
- Mangel an Human Alpha-Fetoprotein (HAFP)
- Fetales Alkoholsyndrom
- ToRCH (Toxoplasmose-Rubella-Cytomegalovirus-Herpes)-Infektionsfamilie und Rubella- und Cytomegalovirus
- Autoimmunerkrankungen der Mutter
- Histamin-Allergien
- Jodmangel
- Omega-3-Mangel
- LGI bei Mutter und perinatal
- Folsäure-Missbrauch, Vitamin-B12-Mangel
- Magen-Darm-Erkrankungen – Propionsäure
- Stärker durchlässige BBB, wegen schlechterer Tight-Junctions Funktion.

Die **psychogenen Risikofaktoren** sind nicht aufgelistet. Bei Kindern mit einem entwickelten Autismus oder ADHD, nicht früh im Leben entwickelt, sondern erst mit 4 oder 5 Jahren, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Eltern zu Hause grosse Probleme kennen oder gekannt haben.



Hier ist die Claudin12 deutlich verringert wodurch die TJ «schlaffer» sind.

Das Gehirn bei Kinder mit Autismus, nicht bei Kindern mit ADHD, ist deutlich grösser, 2-11%, als die Kontrolle-Gruppe. Der frontale Lappe ist bei diesen Kindern am meiste vergrößert, sie haben hier mehr Neuronen entwickelt. Diese frontale Lappe Wachstum findet zwischen den 6 und 24 Lebensmonat statt. Wirklich nicht vorher oder nachher.

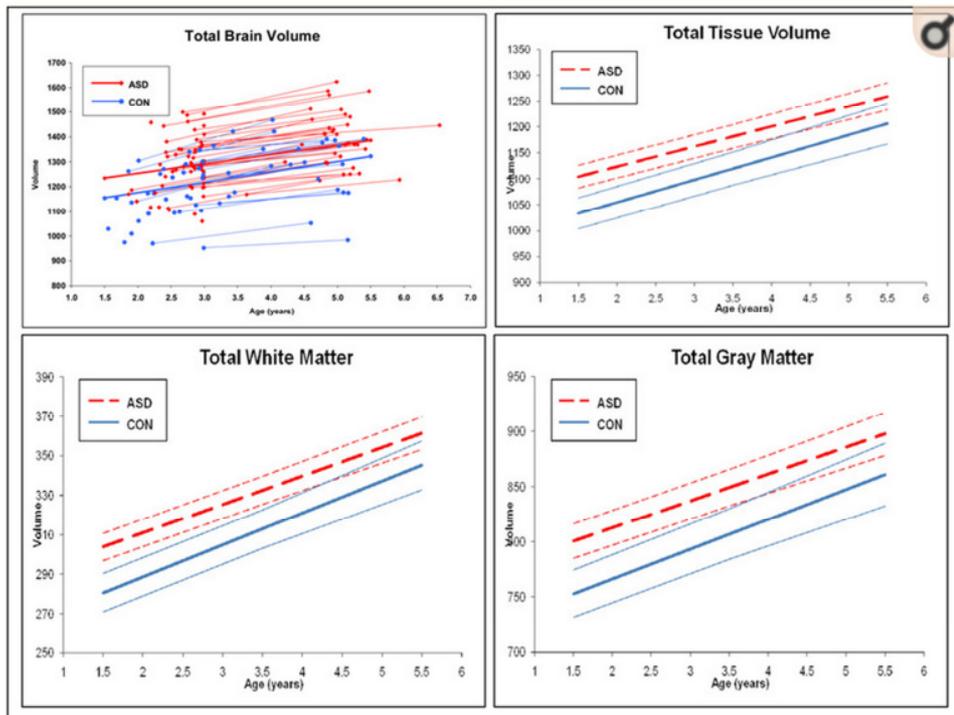
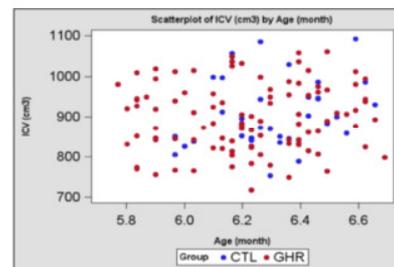
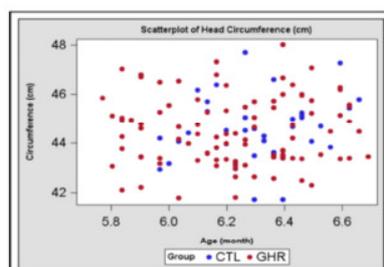


Figure 1. Trajectory of Development: Total Brain, Total Tissue, Gray, and White Tissue Volumes

Panels show the subject trajectories (scatterplot) for total brain volume, and mean group trajectories with confidence bands for total tissue volume, total gray matter and total white matter. Groups shown are ASD (color= red line, black & white= dashed line) and controls (CON) (color= blue line, black & white = solid line).

Nach 2 Jahre wachst es bei diesen Kindern nicht mehr.

Bis zum und auch noch im 6. Monat werden die Kinder mit normalem Gehirn geboren



Scatterplots of head circumference in cm (top) and intracranial volume in cm³ (bottom), displayed by age in months for the high-risk siblings (GHR = RED) and low-risk controls (CTL = BLUE).

Hazlett. Am J Psychiatry. 2012 June; 169(6): 601-608.

Wir sehen bei Autismus Kinder in Total aber spezifisch dorsolateral wie auch präfrontal mehr Neuronen. Früher dacht die Wissenschaft noch das diesen Kindern ein eher atrophisch Gehirn haben müssen. Das Gegenteil ist wahr aber kennt das Problem, das diese Neuronen viel mehr horizontal mit einander verbunden sind. Sie sind sporadisch vertikal mit dem Hirnstamm verbunden. Es gibt wegen dem bei Kindern mit Autismus aber auch bei Kindern mit ADHD/ADHS, viel mehr «Hintergrund Geräuschen». Die Konzentration leidet hier; sie hören alles, sie nehmen alles wahr und können nicht gut «filtern».

Autismus und ADHS – extremes männliches Gehirn



Dies unterstützt den Nachweis für die genomische Prägung, wonach die Größe des Neocortex (der in der Regel als der für das soziale Verhalten wichtigste Teil des Gehirns gilt) von der Mutter geerbt wird, das limbische System jedoch vom Vater. Das limbische System ist wahrscheinlich dasjenige Gehirnareal, das am stärksten für die männliche Reaktionsfähigkeit innerhalb eines agonistischen Kontextes verantwortlich ist.

Keverne EB, Martel FL, Nevison CM: Primate brain evolution: genetic and functional considerations. Proc R Soc Lond 1996, 262B:689-696.

Diese Kinder haben einen grösseren frontalen Lappen aber ihr limbisch System dominiert. Sie haben demzufolge ein extrem „männliches“ Gehirn.

„Extrem männliches“ Rollenverhalten
Physische Sexualität eher de-maskulinisiert ohne Homosexualität

Susanne Bejerot*, Jonna M. Eriksson
Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Conclusion

This study lends support to a de-masculinised gender role independent of sex in the ASD population. The typical gender role characteristics associated with masculinised sexuality are rarely expressed in ASD, nor are ASD groups particularly feminine, with tomboyism common among women. People with ASD appear to have a lower sexual drive and minority sexual status is overrepresented compared with the non-clinical population. While exhibiting an extreme male pattern of systemising and empathising skills across gender, men and women with ASD display a similarly gender defiant, however androgynous, gender identity. Concerning sexual behaviours and gender role a conspicuously de-masculinised pattern emerged. The extreme male brain theory of autism makes no claims about masculinity, thus not contradicting our findings. Whether prenatal androgen levels or other factors cause gender atypicality remains to be studied.

Das **I.N.A.H** ist wirklich nur verantwortlich für die Sexualität, für weitere „entweiblichung“ ist I.N.A.H NICHT verantwortlich.

Das bedeutet dass das Gehirn von uns allen weiblich ist bis es entweiblich wird.

Die Mutter ist verantwortlich für- und entweiblicht die präfrontale Cortex. Der Vater das limbische System. Zwischen ADHS und Autismus gibt es sehr subtile Unterschiede:

- Der präfrontale Cortex mit viele Neuronen
- Das limbische System mit eine normale Anzahl an Neuronen
- Der Hirnstamm wo Serotonin/Noradrenalin und Dopamin produziert wird.

Bei Autismus sehen wir dass das Kind den Mutter belastet, das Kind sorgt dafür dass die Mutter zuhause bleiben muss. Es hat den Vater für sich „gewonnen“. Es ist für die Mutter viel mehr einer Last.

Diese Kindern kennen „Cluster Bildung“ und haben viel zu viel Verbindungen vom Hirnstamm mit das limbische System und viel zu wenig Verbindungen mit dem präfrontalen Cortex. Es ist ein **dopaminergisches Problem**.

Sie produzieren mehr als ausreichend Dopamin aber erreicht leider nicht den präfrontalen Cortex.

Würde dass doch passieren dann würde den präfrontalen Cortex das limbische System anfangen zu hemmen.

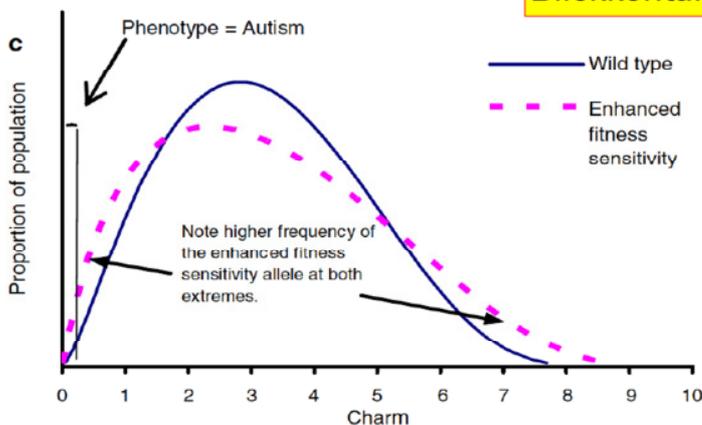
Das männliches Gehirn bei Autismus: eine Last für Mutter Das männliches Gehirn bei ADHS: eine Last für Vater

Bei beiden ist die soziale Fähigkeit nicht wirklich gut.

Autismus als „Vater/Mutter-Fitness-Signal-Syndrom“ 

„Störendes Verhalten“ eines autistischen Kindes bindet vor allem die Mutter besonders stark

Charme ist das Verhalten, mit dem die Mutter über lange Zeiträume gebunden werden soll (Lachen, Brabbeln, Blickkontakt usw.)



Shaner.
Hum Nat (2008)
19:389–413

Definitionen und auffallende Merkmale ASD.

AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD) ist eine klinisch heterogene neurologische Entwicklungsstörung, die sich in anhaltenden Beeinträchtigungen der sozialen Interaktion und der sozialen Kommunikation äußert, mit von leicht bis schwer reichenden repetitiven oder stereotypen Verhaltensweisen (American Psychiatric Association, 2012).

Bei Autismus Kindern sehen wir, dass in die Familie die Mutter intelligenter und sexuell attraktiver ist als der Vater. Bei ADHS ist es genau umgekehrt.

Alle Risikofaktoren sind eigentlich zurückzubringen bis die Tatsache das diese Kindern in ihre Darm viel zu viel **PROPIONSÄURE** haben. Autismus und ADHS sind absolute Propionsäure Krankheiten. Autismus, wie auch Parkinson, ist damit kein Hirnkrankheit aber ein Darmkrankheit.

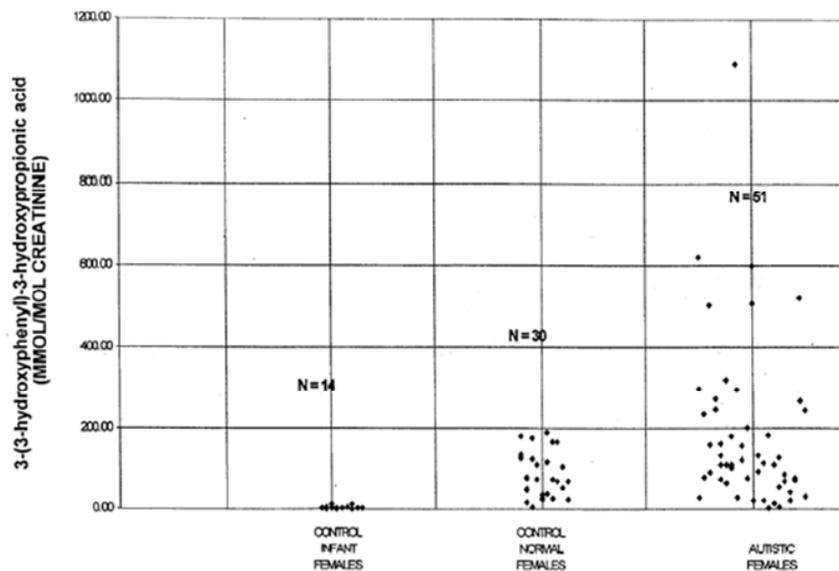
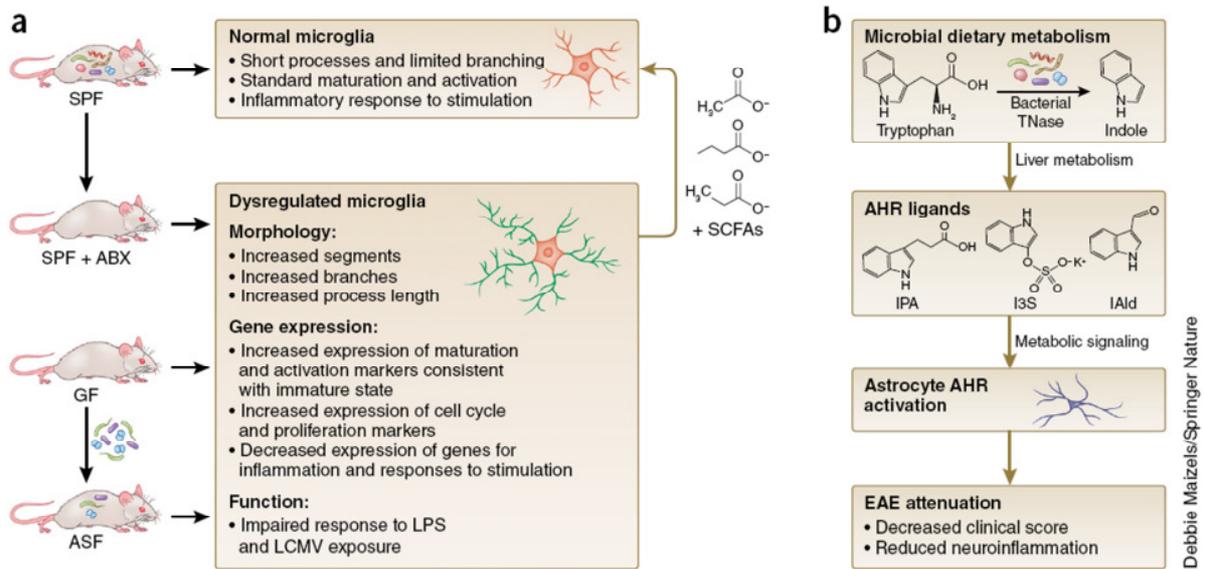


Figure 3 Distribution of 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic values in urine samples of female infants, female control children, and female autistic children

Table 2 Urinary excretion of 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid in a drug-free patient with first onset of schizophrenia symptoms

Compound in urine of patient during acute psychosis (mmol/mol creatinine)	7500
Compound in urine of same patient 6 months after antimicrobial treatment (mmol/mol creatinine)	673
Compound in urine samples of normal adult controls (n = 19) (mmol/mol creatinine)	Mean 39.8, median 24.6; SD 50.2



FUNG, *nature neuroscience* VOLUME 20 | NUMBER 2 | FEBRUARY 2017

Figure 1 Effects of the microbiota on microglia and astrocyte biology. **(a)** Microglial maturation and function are affected by the presence or absence of a complex microbiota. Compared to conventionally colonized (specific pathogen-free, SPF) controls, mice reared in the absence of microbial colonization (germ free, GF) have microglia with abnormal morphology, altered gene expression and impaired functional response to stimulation. Similar microglial abnormalities are seen in microbiota-depleted mice, produced by antibiotic treatment of SPF mice (ABX) or colonization of GF mice with three bacterial taxa from a limited altered Schaedler flora (ASF) consortium (*B. distasonis*, *L. salivarius*, and *Clostridium* cluster XIV). Microglial abnormalities in GF mice are corrected by supplementation with short-chain fatty acids (SCFAs), products of bacterial fermentation. **(b)** Microbial metabolites bind to the aryl hydrocarbon receptor (AHR) in astrocytes, reducing symptoms of EAE. Type I interferon signaling in astrocytes diminishes inflammation and decreases EAE clinical scores, and this effect is reversed by antibiotic treatment. Particular tryptophan metabolites produced by the microbiota stimulate AHR and reduce EAE clinical scores. This suggests that the microbiota have a direct effect on AHR signaling and inflammation in astrocytes, which may have relevance to multiple sclerosis, where patients show decreased tryptophan-derived metabolites in sera. TNase, tryptophanase; IPA, indole-3-propionic acid; IAld, indole-3-aldehyde; I3S, indoxyl-3-sulfate.

Bei Mäusen ohne Mikrobiom entwickeln sich Autismus und EAE. Verabreichung von SCFA's führt zur vollständigen Genesung. Es macht es das Autismus und ADHS heilbar geworden sind.

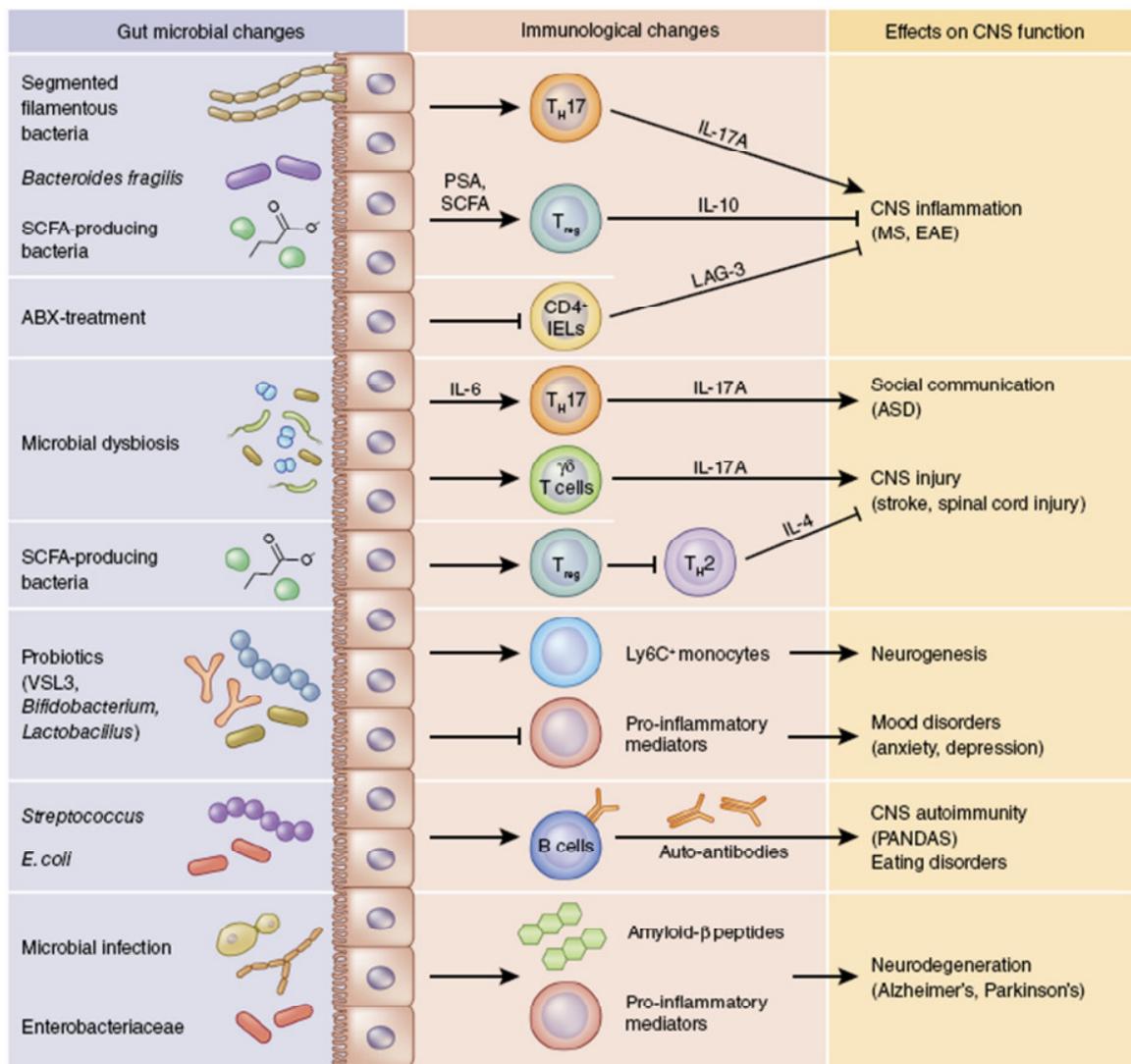
Autistisches Mikrobiom.

Der Zusammenhang zwischen der **Vermehrung** von **Clostridien** und dem **Rückgang** von **Bifidobakterien** scheint universell zu sein:

Autism	Increased: <i>Lactobacillus</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Clostridium</i> , cluster 1	148
	Decreased: <i>Bacteroides/Firmicutes</i> , ratio	
	Increased: <i>Sutterella</i>	149
	Increased: <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Aeromonas</i> , Enterobacteriaceae	150
	Decreased: <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , Bifidobacteria	
	Increased: <i>Lactobacillus</i>	151
	Decreased: <i>Prevotella</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Veillonellaceae</i>	
	Increased: <i>Sutterella</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i>	152
	Increased: <i>Lactobacillus</i>	153
	Decreased: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i>	
	Increased: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacterium</i>	154
Decreased: <i>Actinobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i>		
Increased: <i>Clostridium</i> clusters I and II	155	

Untersuchungen haben gezeigt, dass Lactoferrin (4 gr./Tag) im Stande ist, die Clostridien aus dem Darm zu entfernen. Autismus ist damit mit Lactoferrin zu behandeln. Auch die Kombination mit CPNI-10D, ein Schilddrüsenhormonempfindlichkeitverbesserer, hat hier sehr geholfen. Auch wenn nach einer Woche ein Juckreiz entstanden ist, durch das anwesende Grünlippmuscheln.

Durch die Abgabe von IL10, ein produzierendes Probiotikum, wurde eine mögliche allergische Reaktion unterdrückt.



Debbie Maltz/Springer Nature

Figure 2 Effects of the microbiota on peripheral immune cells and CNS function. Intestinal microbes in the gastrointestinal tract regulate peripheral immune responses, CNS function and behavior. Intestinal colonization by specific members of the microbiota is associated with activation of pro- or anti-inflammatory CD4⁺ T cell responses that regulate susceptibility to EAE. The material immune activation (MIA) model of ASD leads to microbial dysbiosis that is associated with elevated T_H17 cell responses, which are sufficient to trigger social and behavioral defects. Mouse models of CNS injury (stroke, spinal cord injury) also appear to be regulated by microbiota-immune interactions. Oral administration of probiotics can elicit a population of Ly6C⁺ monocytes that increase hippocampal neurogenesis and enhance memory responses. Probiotics such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* have potent anti-inflammatory properties that reduce behaviors associated with anxiety and depression. Furthermore, microbial infections can trigger antibody-dependent CNS autoimmunity and promote neurodegeneration. Collectively, regulation of peripheral immune responses is a critical pathway by which the intestinal microbiota and exogenous microbial challenges influence CNS function and behavior. ABX, antibiotic treatment of SPF mice; IELs, intraepithelial lymphocytes; LAG-3, lymphocyte activation gene-3.

Es gibt wirklich Bakterien welche die neurodegenerative Krankheit MS verursachen.
Microbial Dysbiosis verursacht weiter

- Autismus
- Hirninfarkt
- Neuroneogenesis

Es macht es denkbar dass vielen von dies neurodegenerative Krankheiten heilbar sind. Wenn wir es verstehen dann ist sogar Alzheimer heilbar.

Betreffend Autismus könnte es sein das während der Schwangerschaft die Mutter bestimmte Immunzellen, über die Plazenta, das Kind hinein transportiert hat, und das dann diese Zellen das X-linked Proteine angreifen. Es könnte einer der Ursache von Autismus und ADHS sein.

Autismus **12 %** mütterliche Antikörper gegen Hirnproteine
Antikörper der Mutter im Kind mehr bei männlichen als bei weiblichen Nachkommen
4 Y-linked-Proteine, zuständig für Sexualität, sind sehr anfällig gegenüber Angriffen durch mütterliche Antikörper

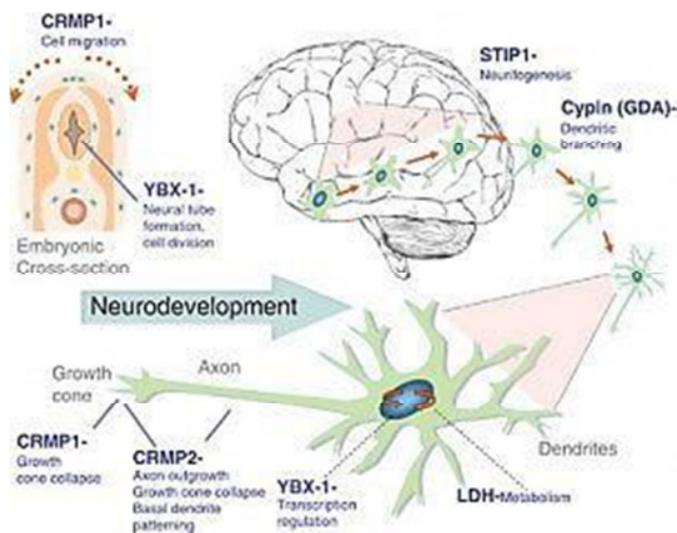


Figure 4
Schematic model depicting the neurodevelopmental roles for each of the maternal autoantibody target proteins. Disruption of protein function or quantity may negatively alter neurodevelopment, potentially leading to the core features associated with autism. There is likely an additive effect as illustrated by the autism spectrum disorder specificity of the various autoantibody combinations. CRMP, collapsin response mediator protein; LDH, lactate dehydrogenase; STIP1, stress-induced phosphoprotein 1; YBX1, Y-box-binding protein
Citation: Transl Psychiatry (2013) 3, e277

Chimärismus

Chimäre nennt man in Medizin und Biologie einen Organismus, der aus genetisch unterschiedlichen Zellen bzw. Geweben aufgebaut ist und dennoch ein einheitliches Individuum darstellt.

Skorska, 2011). Consistent with this pregnancy-order effect, the more sons a woman has given birth to (or even miscarried), the higher the probability that her next son will be homosexual (e.g., Blanchard, 2004). Daughters and adopted children do not influence these odds. Remarkably, a man is twice as likely to be homosexual if he has, on average, 2.5 older brothers than if he has none and three times as likely if he has four older brothers.

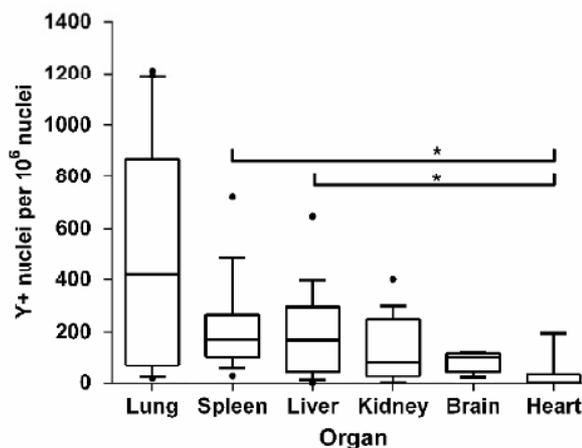
A.F. Bogaert, M. Skorska / *Frontiers in Neuroendocrinology* 32 (2011) 247–254

Die Immunzellen sorgen dafür dass immer mehr Söhne die geboren werden immer mehr empfindlicher werden für das Y-Eiweiss Molekül.

Bei 63% von alle Mutter, werden Zellen von ihren Kindern in ihre Organen gefunden. Sogar von die ungeborene Kindern. Diese Zellen sind in den Organen von der Mutter infiltriert.

Bei 63% aller Mutter finden sich Zellen ihrer Kinder (auch bereits der ungeborenen) in der Mehrzahl ihrer Organe.

Chan, W. F., Gurnot, C., Montine, T. J., Sonnen, J. A., Guthrie, K. A., & Nelson, J. L. (2012). Male microchimerism in the human female brain. *PLoS ONE*, 7(9), e45592. doi:10.1371/journal.pone.0045592



Rijnink. *Mol. Hum.Reprod.Advance Acces* published August 24, 2015

Bei 26 Frauen die bei der Geburt von ihr Kinder gestorben sind, ist die Infiltration von diesen Kinder-Zellen, in den Organen von der Mutter untersucht worden. Es ist einfacher zu messen weil es hier um die Söhne (Y) handelt.

Bei alle 26 Frauen (100%) sind Zellen gefunden in die verschiedene Organen.

Bei einigen Frauen verschwinden diesen Kinder-Zellen im Alter von 65 Jahren wieder. Aber bei alle Organen sind immer noch „die Söhne“ anwesend.

Organ	Pregnant women with sons (%)	Non-pregnant women with sons (%)	P value
Kidney	16/19 (84)	6/31 (19)	<0.0001
Liver	18/19 (95)	7/34 (21)	<0.0001
Spleen	15/15 (100)	3/30 (10)	<0.0001
Heart	5/17 (29)	0/43 (0)	<0.01
Lung	19/19 (100)	10/38 (26)	<0.0001
Brain	5/5 (100)	-	-

Rijnink. Mol. Hum.Reprod.Advance Acces published August 24, 2015



Figure 3 A 64-slice computed tomography scan of the bony outline of the fetus in situ.

Gangopadhyay et al. Journal of Medical Case Reports 2010, 4:96

Diese Untersuchung zeigt ein 4-jähriges Kind was mit 4 Jahr Bauchschmerzen bekommen hat. Beim CT-Untersuchung hat mann ein komplettes Embryo im Bauch entdeckt. Vermutlich hat das Kind, während ihre eigene Schwangerschaft, ein inseminierte Oozyt ein geschluckt.

Zusammenfassend; all diese 8 Faktoren sind verantwortlich für die Entstehung von Autismus und ADHS. Jede von diesen 8 Faktoren ist durch uns problemlos einflussbar und zum Therapieren sehr geeignet.

- Mangel an DPP-IV-Aktivität (genetisch und erworben)
- Gluten- und Casein Intoleranz
- C1Q-Aktivierung
- Abbau von Synapsen
- T3-Mangel und damit Axonogenese
- B1-Mangel und damit Axonogenese
- Autistische Flora
- Blei-, Nickelvergiftung

[Cupic. Psychiatry Researche 198 \(2012\) 169-170](#)

NEUROTRAINING

Die linke Hemisphäre ist ein „Zeit“ Hemisphäre, die rechte Hemisphäre ist ein „Raum“ Hemisphäre. Die linke ist sequenziell und ist die Sprache. Rechts ist synchron und für das Eine Metapher/eine Metaphorá.

Bei jemand mit einem rechten Hirnschlag sollten wir dann auch aufpassen mit Witzen zu erzählen weil diese Patienten alles wortwörtlich nehmen.

Bei Rechts ist das Total anwesend, bei links ist das Detail anwesend.

Auf Musik Ebene wird rechts die Symphonie, Harmonie wahrgenommen, links wird das Instrument wahrgenommen.

Wenn ein Dirigent in einer Oper geht ist das für ihn wirklich ein Drama.

Auf Emotionell Ebene ist es anders; links ist sozial und positiv, rechts ist individuell und negativ gerichtet. Individuell dominiert die Qualität; ein positives individuelles Gefühl wird auch mehr rechts wahrgenommen.

Ein negatives soziales Gefühl wird mehr links wahrgenommen.

Rechts kontrolliert der Sympathikus, links der Para-Sympathikus. Es ist auch wie unser Immunsystem funktioniert.

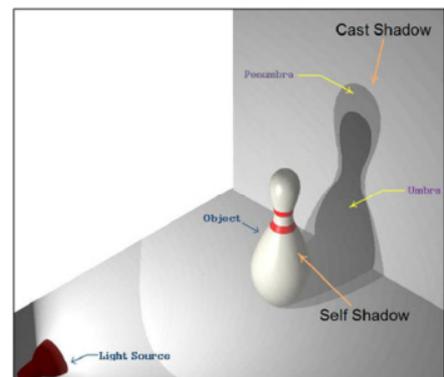
Linker Hemisphäre ist Langzeitgedächtnis, rechter das Kurzzeitgedächtnis.

PENUMBRA

Bei einem Hirnschlag sind alle Neuronen rundum den Hirnschlag die **Panumbra**. Wenn wir das Gehirn reparieren wollen dann sollten wir das „kaputte“ Teil NICHT aktivieren.

Leider basieren sich sehr viele Reha-Systemen auf die Aktivierung des getroffene, aber es hemmt genau die Heilung.

In das getroffene Gebiet sind jetzt die Glia-Zellen sehr aktiv und wenn die erneut aktiviert werden dann wird die Wunde grösser, nicht kleiner. Lieber NICHTS tun als etwas FALSCHES tun. „Non-use is better-use“. Die ersten 6 Monate sollten wir dafür sorgen dass das getroffene Gebiet gerade nicht aktiviert wird.



Sind Patienten links verletzt dann sollten wir über die Kennzeichen links reparieren Ist rechts verletzt dann sollten wir über die linken Kennzeichen die rechter Seite reparieren.

Ein Patient mit einem linken Hirnschlag wird normalerweise trainiert mittels ein normale Laufmuster. Wir sollten jetzt mit dieser Penumbra anders therapieren. Wir sollten nicht das therapieren was dieser Person schon konnte.

Auch eine Logopädin sollte nicht die eigene Sprache anfangen zu lernen. Sie sollte eine neue Sprache anfangen zu lernen um dafür zu sorgen dass die alte Sprache zurückkommt. Das Problem bei Menschen mit eine Aphasie ist das sie eine „Flasche“ sehen aber die als „Zug“ betiteln. Lernen wir jetzt den Patienten Spanisch dann ist eine Flasche **Botella** und bleibt **Botella**.

Es funktioniert darum weil wir nicht die Penumbra aktivieren.

Ist ein Patient links betroffen dann sollten wir kein Bobath mehr machen oder anfangen mit Kriechen.

Wir sollten die Therapie anders machen; fangen wir an mit Laufen, dann laufen wir nach hinten. Sie laufen nicht nach vorne bis das nach hinten laufen so gut geht das sie von alleine nach vorne laufen können. Wir suchen nach Qualität und nicht nach Geschwindigkeit.

Eine Aktivierung von der Penumbra bedeutet eine ständige Störung von NeuroNEOGenese und Bypassing (Sprouting). Wir sollten die Glia-Zell Aktivität verringert wird!

NEUROTRAINING (neuropsychologisches Training) ist massives repetierbares Training, nicht 30 Minuten aber 6-8 Stunden täglich!

Patienten sollten aber wirklich motiviert sein um Reorganisation zu zulassen.

Neue Synapsen können erst dann entstehen wenn 50> Wiederholungen stattfinden. Die Abwesenheit von Afferenten führt zu Invasion von Kollateralen in intakten Neuronen und Axonen; Bewegen führt das zu eine eigenartige Sprouting, auf Ebene von unser Rückenmark und Gehirn. Etwas was wir nicht wollen.

Ein Neuro-Anatomisches Gesetz ist das wenn wir neue Bahnen entwickeln wollen dann müssen wir dafür sorgen das die gebildet werden mit die rechten-, oder linken Kennzeichnen und massiv repetitiv Training.

Jede synchrone Bewegung bedeutet Aktivierung von der Penumbra. Wenn Patienten noch nicht isoliert bewegen können darf dieser Bewegung noch nicht anfangen. Natürlich gibt es bei Patienten eine gewisse excitement „Aufregung“, weil sie „beschleunigt“ werden wollen aber genau diese Beschleunigung führt zu fehlerhafte Verbindungen.

Es könnte sogar so werden das bei Hemi-Patienten die „gesunde“ Seite immobilisiert (festgebunden) werden kann um geschwungen zu werden die betroffene Seite, mit neuen Bewegungen, zu nutzen.

„Constraint languages training“ bedeutet das wenn wir links verletzt sind wir z.B. eine total neue Sprache lernen müssen. Diese neue Sprache sollte dann auch immer metaphorisch sein und wenn möglich gesungen gesprochen werden.

Ist links betroffen dann wird alles über visuellem Reize angeboten. Es wird z.B. am Video geschaut wie das Ping Pong spiel geht wonach nachher angefangen wird es zu üben. Wir nützen rechts um links zu reparieren, das wird constraint Training genannt. Das getroffene Gebiet schrumpft und neue Verbindungen werden wachsen.

Kann ein Patient sich absolut nicht mehr bewegen dann wird die Neurotraining angefangen mit hypnotische Bewegungen.

Hirntrauma`s sollten auch mit intermittierender Hypoxie behandelt werden, wie „fast breathing hypoxie“, wie kalte Baden und mindfulness.

Constraint induced Motor Training ist 6 Stunden/Tag (2x3 Stunden) in Kombination mit konventioneller Therapie von sicher 30 Minuten Spirotherapie. Auch in Kombination mit ein „Spiegel“ Therapie Gruppe weil sie oft noch keinen „freiwillige Bewegungen“ ausführen können.

Das nützen von der „Steuermann“ oder anders genannt „**the behavioral colon**“.

